FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

867

ANNÉE 1968 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francis, Jean-Marie DELEPIERRE

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 2 février 1937, à Laon (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Dosage de l'insuline plasmatique par la méthode radioimmunologique

Résultats chez l'homme

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

PARIS — 1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francis, Jean-Marie DELEPIERRE

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 2 février 1937, à Laon (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Dosage de l'insuline plasmatique par la méthode radioimmunologique

Résultats chez l'homme

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

PARIS — 1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Cliniques :

— carcinologique ..... Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker) ..... Redon (H.)
— cardiol. (Broussais) .. Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut) .. Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) .. Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) .... Padovani (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) .. Cauchoix (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) .... Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais) ..... Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec). Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis). Duperrat (F.)
— endocrinolog. (Pitié) .. Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades) ..... Lamy (M.)
— chir. et gynéc. (Broca) Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades) .... Turpin (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..... Mollaret (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) Delay (J.)
— maladies du sang (Broussais) ..... Bernard (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) .... Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ... Debray (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... Marie (J.)

MM.

— médicale propédeutique (Broussais) ..... Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..... Derot (M.)
— néphrologique (Necker) Hamburger (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) . David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) . Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..... Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin). Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... Aubry (M.)
— pédiatrie (Trousseau) . Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... Brouet (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. Coste (F.)
— rhumatol. (Lariboisière) Sèze (S. de)
— stomatol. (Salpêtrière) . Dechaume (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard) ..... Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... Lemaire (A.)
— toxicologique (Widal) . Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré) ..... Judet (R.)
— urologique (Cochin) .. Aboulker (P.)
— urologique (Necker) .. Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau) Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... Domart (A.)
— (Lariboisière) ..... Bouvrain (Y.)
— (Pitié) ..... Rambert (P.)
— (Rothschild) ..... Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie ..... André (R.)
Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie Giberton (A.)
Maladies infectieuses ... Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Néphrologie ..... Richet (G.)

Neuro-chirurgie ..... Le Beau (J.)
Neurologie ..... Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie ..... Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie . Maduro (R.)
Pédiatrie ..... Polonovski (Cl.)
Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie ..... Kreis (B.)
Meyer (A.)
Rhumatologie ..... Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
	NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROSOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MONSIEUR Gilbert DREYFUS

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale

Hôpital de la Pitié

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554033_0004

EXTERNAT en 1er :

Docteur DI MATTEO

INTERNAT :

Docteur LESOBRE

Professeur RAMBERT

" AUSSANAIRE

" CANIVET

Docteur NETTER

" LIEVRE

" VIGNALOU

Professeur Gilbert DREYFUS

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La fixité du taux de la glycémie chez l'homme normal en dehors des périodes post-prandiales est remarquable. Elle est maintenue grâce au délicat ajustement de deux systèmes :

L'un à tendance hyperglycémiante qui entre en jeu lorsque les besoins périphériques en glucose augmentent, favorise la libération du glucose à partir des réserves. Ce système complexe est sous la dépendance de nombreux facteurs en particulier hormonaux.

L'autre à tendance hypoglycémiante intervient lors des périodes post-prandiales dans la mise en réserve des apports alimentaires et est sous la dépendance de l'insuline.

L'étude de la glycorégulation et de ses déviations pathologiques a grandement bénéficié de la mise au point de méthodes suffisamment sensibles pour doser l'insuline plasmatique. Parmi celles-ci la méthode radioimmunologique a conquis une place de choix par sa précision et sa reproductibilité et donné lieu depuis 1960 à de nombreux travaux étudiant les variations de l'insulinémie sous l'influence de différents stimuli.

Chez les sujets normaux ils visent à préciser la physiologie de la sécrétion pancréatique lors des périodes post-prandiales. Ils apprécient également l'influence de

différentes circonstances sur la sécrétion pancréatique pour tenter de comprendre par quels mécanismes certaines d'entre elles favorisent l'éclosion d'un diabète.

Dans les hypoglycémies le dosage de l'insulinémie cherche à faciliter le diagnostic étiologique et particulièrement la reconnaissance de l'adénome pancréatique.

Chez les obèses l'étude de l'insuline plasmatique poursuit un double but :

- préciser les relations unissant diabète et obésité, bien établies sur le plan statistique, les relations causales entre ces deux états sont en revanche mal comprises.
- rechercher parmi les obèses ceux qui deviendront diabétiques.

Chez les diabétiques le dosage de l'insulinémie a un intérêt évident dans la compréhension des différentes formes cliniques du diabète. Certains diabètes avec amaigrissement et cétose simulent le diabète expérimental par pancréatectomie et suggèrent une carence totale en insuline. D'autres par la persistance de la lipogénèse suggèrent au contraire que le pancréas continue à produire de l'insuline. La connaissance des diabètes expérimentaux, hypophysaires ou stéroïdiens, qui s'accompagnent d'une résistance à l'insuline exogène et d'une hypertrophie langerhansienne fait penser que cette seconde forme de diabète peut être d'origine extrapancréatique et liée à une insulinorésistance.

Après avoir rappelé les différentes méthodes de dosage de l'insulinémie et leur spécificité nous recenserons les résultats obtenus par la méthode radioimmunologique chez l'homme normal, hypoglycémique, obèse et diabétique.

C H A P I T R E   P R E M I E R

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

METHODES DE DOSAGE DE L'INSULINE PLASMATIQUE

-:-

Les méthodes de dosage de l'insuline plasmatique sont de deux types : biologique et immunologique.

I - METHODES BIOLOGIQUES

Elles utilisent l'action biologique de l'insuline in vivo et in vitro.

A. In vivo

On compare l'action hypoglycémiante du plasma à celle de solutions d'insuline chez de petits animaux. La quantité d'insuline contenue dans le plasma étant très faible, il est nécessaire de sensibiliser les animaux par certains artifices. Ainsi ont pu être rapportés des taux d'insuline plasmatique chez l'homme :

- Après un repas, en utilisant des rats hypophysectomisés et médullo-surrénalectomisés (80)

- Après ingestion de glucose, en employant des rats hypophysectomisés, surrénalectomisés et rendus diabétiques par l'alloxane (26, 25).

- A jeun au moyen de souris surrénalectomisées et rendues diabétiques par l'alloxane (9).

La sensibilité trop faible et la nécessité d'un grand nombre d'animaux dont la préparation est complexe ont conduit à l'abandon de ces méthodes. Récemment à la suite de travaux montrant que l'insuline injectée par voie intrapéritonéale chez le rat, augmente la concentration du glycogène dans le diaphragme et le tissu adipeux épididymaire (175), une méthode beaucoup plus sensible a été mise au point. Elle consiste en l'injection intrapéritonéale de glucose marqué au carbone 14 associé soit au sérum à doser, soit à des solutions d'insuline de concentrations connues. On détermine ensuite dans le diaphragme le glycogène marqué et dans la graisse épididymaire le glycogène et les acides gras marqués (34).

B. In vitro.

On utilise l'action stimulante de l'insuline sur le métabolisme du glucose au niveau des tissus musculaire et adipeux. Le dosage consiste à comparer l'action du sérum à celle de solutions d'insuline de concentrations connues. Le métabolisme du glucose est diversement apprécié :

- Dans le tissu musculaire qui est généralement le diaphragme de rat (246, 105) plus rarement de souris (250) on mesure :
  - Soit l'appauvrissement en glucose du milieu d'incubation (246)
  - Soit, et cette action est plus spécifique de l'insuline, la transformation du glucose en glycogène (250, 105)

- Dans le tissu adipeux épididymaire de rat on mesure :

  - Soit l'appauvrissement du milieu en glucose (16)
  - Soit la transformation du glucose en glycogène (132)
  - Soit manométriquement les échanges gazeux totaux puisque la production d'anhydride carbonique est supérieure à la consommation d'oxygène (10).
  - Soit la production de CO_2 marqué à partir de glucose marqué en C1 par le carbone 14 (178).

II - METHODES IMMUNOLOGIQUES

Très différentes des méthodes précédentes dans leur principe elles mettent à profit les propriétés antigéniques de l'insuline.

Trois méthodes immunologiques ont été proposées :

A. Méthode de sensibilisation cutanée (135).
Cette méthode est basée sur la sensibilisation de la peau de sujets normaux par l'injection locale de sérum anti-insuline; sa trop faible sensibilité pour doser l'insuline plasmatique et son principe même en ont motivé l'abandon.

B. Méthode de l'inhibition de l'hémagglutination (4)
Cette méthode est basée sur le fait que les hématies enduites d'insuline subissent une agglutination en présence d'anticorps anti-insuline. La neutralisation des anticorps par l'insuline

du plasma ou de solutions dont la concentration est connue inhibe l'hémagglutination et fournit un moyen de dosage.

Cette méthode a vu sa valeur considérablement réduite par deux constatations : la première a été la mise en évidence dans les préparations d'insuline d'impuretés antigéniques susceptibles d'entrainer une hémagglutination non spécifique (129); la deuxième est l'existence d'un facteur dans le sérum humain qui empêche l'insuline de réagir avec les anti-corps anti-insuline. Ce facteur laisse donc les anti-corps libres de réagir avec l'insuline fixée sur les hématies, ce qui entraine une hémagglutination, malgré la présence d'insuline qui devrait l'inhiber (5).

C. Les méthodes radioimmunologiques

Les méthodes radioimmunologiques sont les seules à être couramment utilisées; nombreuses dans leurs modalités techniques elles reposent toutes sur les mêmes principes.

1) Principes

Ils ont été déduits par BERSON, YALOW et Coll. de deux constatations faites en 1956 lors de l'étude du métabolisme de l'insuline marquée à l'iode 131 injectée par voie intra-veineuse (18).

- L'existence d'une liaison de l'insuline marquée aux anticorps anti-insuline chez les sujets ayant subi une insulinothérapie antérieure.

- L'inhibition de la liaison de l'insuline marquée aux anticorps par l'addition d'insuline non marquée. Ces faits furent démontrés par l'électrophorèse sur papier du plasma après injection intra-veineuse d'insuline marquée ou addition de celle-ci in vitro.

- Chez les sujets n'ayant jamais reçu d'insuline la radioactivité reste au point d'application du plasma sur la bande car l'insuline lorsqu'elle est libre s'adsorbe sur le papier.

- Chez les sujets ayant subi une insulinothérapie pendant au moins deux mois il existe deux pics de radioactivité:

Le premier situé à l'origine représente comme dans le cas précédent l'insuline libre.

Il est désigné par la lettre F (free).

Le second migre dans la zone inter $\beta\gamma$ globuline. Ce pic qui existe constamment après insulinothérapie et jamais en l'absence de celle-ci représente l'insuline liée aux anticorps anti-insuline. Il est désigné par la lettre B (bound).

- L'addition d'insuline non marquée au mélange plasma-insuline marquée entraine une diminution de la radioactivité du pic B et une augmentation de la radioactivité du pic F, c'est-à-dire une diminution du rapport B/F : radioactivité liée sur radioactivité libre. C'est sur la diminution progressive du rapport B/F sous l'influence de quantités croissantes

d'insuline non marquée qu'est basé le dosage radioimmunologique. Celui-ci consiste donc :

- à préparer des solutions contenant : une quantité constante de sérum anti-insuline d'origine animale, une quantité constante d'hormone marquée à l'iode 131 (Insuline iodée) et des quantités croissantes d'hormone non marquée (insuline standard).

- à mesurer le rapport B/F pour chaque concentration d'hormone standard.

- à construire une courbe de référence dite courbe standard en portant les rapports B/F en ordonnée et les concentrations d'insuline standard en abscisse.

- à mesurer le rapport B/F lorsque l'échantillon de plasma à doser remplace l'insuline standard.

- enfin à rapporter cette valeur B/F sur la courbe et d'en déduire la valeur de l'insuline plasmatique.

La quantité d'insuline contenue dans le plasma étant très faible il est nécessaire de posséder un système de dosage très sensible : la variation du rapport B/F doit être importante pour l'adjonction d'une faible quantité d'insuline standard.

Ceci est obtenu lorsque l'anticorps suffisamment dilué pour être saturé par une faible quantité d'insuline iodée se lie identiquement aux insulines iodée et standard. Dans ces conditions la quantité d'insuline iodée liée à l'anticorps diminue proportionnellement à l'addition d'insuline standard selon les lois de la dilution isotopique (94).

Ces circonstances idéales se trouvent réunies dans un système homologue utilisant pour doser l'insuline humaine un sérum anti-insuline humaine et les insulines iodée et standard humaines. Ceci n'est pourtant pas réalisé car l'insuline humaine disponible en faible quantité ne peut être utilisée pour immuniser les animaux. En pratique l'emploi d'un système hétérologue bien choisi possède une sensibilité suffisante et respecte les lois de la dilution isotopique (94).

Ainsi le sérum de cobaye immunisé avec de l'insuline de bœuf réagit fortement avec l'insuline humaine (19) et a permis la réalisation des premiers dosages (255). Il est cependant préférable d'immuniser les cobayes avec de l'insuline de porc puisque certains sérums ainsi obtenus réagissent presque identiquement avec les insulines porcine et humaine (260). Ceci évite le danger d'une liaison préférentielle de l'anticorps à l'une ou l'autre insuline, qui trahirait les lois de la dilution isotopique et diminuerait la sensibilité du dosage. On utilise donc une insuline iodée de porc et une insuline standard humaine car celle-ci doit obligatoirement avoir la même réactivité immunologique que l'insuline à doser.

2) Méthodes

Un certain nombre de méthodes ont été mises au point. Elles diffèrent dans leur manière de séparer l'insuline libre et l'insuline liée aux anticorps.

a) Méthode d'électrophorèse sur papier (256, 261).

La séparation des insulines libre et liée est faite par électrophorèse du mélange anti-sérum, insuline iodée et insuline standard ou plasma à doser après que la réaction insuline-anticorps ait atteint son équilibre. Ceci demande une incubation des mélanges de quatre à cinq jours à 4°, température à laquelle la dénaturation de l'insuline iodée par les protéines est réduite au minimum.

L'électrophorèse doit être assez rapide pour éviter une dissociation des complexes insuline-anticorps en cours de migration. Sinon l'insuline marquée libérée s'adsorbe sur le papier au moment de la dissociation. Il existe alors une trainée de radioactivité reliant les pics F et B qui gêne leur individualisation et leur comptage.

Cette méthode, la première utilisée, reste à l'heure actuelle la méthode de référence étant donné son excellente reproductibilité et son extrême sensibilité (moins de 0,1 μ U d'insuline humaine peut être dosée (262). Malheureusement elle est longue et techniquement difficile. C'est dans le but de simplifier les manipulations et de raccourcir la durée du dosage que d'autres méthodes ont été mises au point.

b) Méthodes dites à deux anticorps :

Elles reposent sur le fait que l'insuline marquée liée aux anticorps peut être précipitée par un sérum anti globuline (219). Ces méthodes utilisent donc un sérum de lapin anticobaye

pour précipiter l'insuline liée aux anticorps anti-insuline de cobaye. L'insuline libre reste en solution et est séparée soit par décantation après ultracentrifugation (155, 156), soit par filtration sur membrane d'acétate de cellulose (93). Ces méthodes ont des avantages certains :

- Elles sont simples : tout le dosage s'opère dans le même tube.
- Elles permettent l'utilisation d'une insuline iodée de faible activité spécifique (93, 156).
- Elles sont rapides car il n'est pas nécessaire d'attendre que la réaction insuline-anticorps ait atteint son équilibre pour obtenir une sensibilité suffisante. Quant à la deuxième réaction elle est rapide puisqu'on utilise un excès de sérum anticobaye. Ainsi le dosage peut être réalisé en 24 heures (156).

Ces méthodes offrent cependant des difficultés qui tiennent à l'obtention et à l'utilisation du sérum anticobaye. Celui-ci doit être suffisamment puissant pour être employé à la concentration optimum qui évite les deux dangers de cette technique :

- Si la concentration est trop forte il se produit une dénaturation de l'insuline iodée qui s'observe, en particulier dans le plasma, lorsque la concentration protéique du milieu est trop élevée (21). Les composés iodés produits qui ne sont plus immunologiquement réactifs sont comptés avec l'insuline libre.

- Si la concentration est trop faible la précipitation du complexe anticorps-insuline est incomplète pour le plasma.

Dans les deux cas l'insuline liée est jugée faussement basse ce qui entraine une diminution apparente du rapport B/F pour le plasma et donc une estimation faussement élevée de l'insuline plasmatique.

La précipitation incomplète du complexe insuline anticorps explique l'effet de dilution observé dans le plasma : le plasma non dilué donne des valeurs d'insulinémie plus élevées que le plasma dilué (93, 156).

Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer la précipitation incomplète :

- L'existence d'un inhibiteur agissant sur la réaction complexe insuline-anticorps-sérum de lapin (156). Cet inhibiteur, non spécifique puisqu'il a été également observé lors du dosage de la S.T.H. et de l'A.C.T.H. par des méthodes à deux anticorps, a été identifié au complément : inhibiteur et complément disparaissent en effet par chauffage du plasma, par addition d'E.D.T.A. ou de chlorure d'ammonium et par fixation du complément sur une réaction antigène-anticorps (157). Cette identification est peu vraisemblable car il est inhabituel de voir le complément inhiber une réaction antigène anticorps.

- L'autre hypothèse mieux établie fait intervenir une réaction croisée entre les γ globulines humaines du plasma à

doser et le sérum de lapin (93, 201, 122) : les γ globulines humaines entrainent une inhibition (201) et la réaction croisée a été démontrée par immunodiffusion (93). Il est nécessaire d'éviter ce phénomène lors du dosage et pour celà deux possibilités sont offertes. La première consiste à obtenir le maximum d'anticorps anti globuline de cobaye dans la quantité minimum de protéines de lapin. Ceci est réalisé en immunisant le lapin avec des γ globulines de cobaye (93, 201) et en utilisant pour le dosage les γ globulines de lapin (183). La deuxième consiste à précipiter en premier lieu les anticorps antiinsuline par le sérum de lapin. Le plasma n'étant introduit que secondairement les γ globulines humaines ne peuvent plus donner de réaction croisée (93).

c) Autres méthodes :

Elles utilisent pour séparer les insulines libre et liée

- la précipitation du complexe insuline anticorps par des moyens chimiques : mélange de sel et d'alcool (85), sulfite de sodium (88), ethanol (99). La séparation par ces moyens est incomplète du fait d'une précipitation d'une partie de l'insuline libre ou de la solubilisation d'une partie du complexe insuline anticorps (261).
- l'électrophorèse en gélose (54, 145, 171, 146).
- la filtration sur SEPHADEX (81).
- l'adsorption de l'insuline libre sur le charbon de bois recouvert de DEXTRAN (100) sur le talc (186), sur résine échangeuse d'ion (143, 171, 146).

- la destruction enzymatique de l'insuline libre par un mélange d'enzymes protéolytiques (FICIN : 151, 152) ou par l'insulinase (13).

C H A P I T R E II

SPECIFICITE ET VALEUR DE LA METHODE RADIO-IMMUNOLOGIQUE

Dès les premiers résultats de cette méthode il est apparu qu'elle donnait des valeurs d'insulinémie :

- comparables, bien qu'un peu plus faibles, à celles de la méthode du diaphragme.
- beaucoup plus faibles que celles de la méthode du tissu adipeux (257).

Cette discordance, confirmée par le dosage du plasma des mêmes individus par les différentes méthodes in vitro (84) puis in vivo (34) représente une réalité biologique qui peut s'expliquer de deux manières :

- ou la méthode du tissu adipeux manque de spécificité et dose une activité qui n'est que partiellement due à l'insuline.
- ou la méthode du tissu adipeux dose toute l'insuline du plasma, dont il existerait deux formes circulantes, alors que la méthode radioimmunologique et la méthode du diaphragme n'en dosent qu'une.

Sans vouloir envisager dans les détails le difficile problème de la nature de l'insuline circulante il est nécessaire pour apprécier les résultats de la méthode radioimmunologique de tenter de répondre à trois questions:

- la méthode radioimmunologique est-elle spécifique ?
- la méthode radioimmunologique dose-t-elle toute l'insuline circulante ?
- quelle est la signification biologique de l'insuline dosée immunologiquement ?

I - SPECIFICITE DE LA METHODE RADIOIMMUNOLOGIQUE

La spécificité de cette méthode est presque absolue si l'insuline plasmatique et l'insuline extraite du pancréas utilisée comme insuline standard sont identiques. L'identité des deux insulines semble établie par les arguments suivants (21) :

- les deux insulines sont détruites par la cystéine, adsorbées sur la cellulose et sédimentent de la même manière par ultracentrifugation.
- elles subissent une réduction parallèle d'activité par dilution, ce qui de plus exclut l'action sur le système de dosage de substances synergiques ou antagonistes de l'insuline (ceci est confirmé par le fait que l'insuline cristallisée ajoutée in vitro est retrouvée quantitativement).
- les taux de disparition du plasma des insulines pancréatiques marquée et non marquée d'une part, de l'insuline endogène d'autre part sont comparables.

Dans ces conditions la spécificité du dosage est limitée à l'insuline de l'espèce, à l'insuline d'autres espèces et à des dérivés produits par action chimique ou enzymatique sur l'insuline tels la désalanine insuline qui reste biologiquement active et la désoctapeptide insuline qui est dépourvue d'action hormonale. Si cette dernière substance était présente dans le plasma la méthode radioimmunologique donnerait des résultats plus élevés que les méthodes biologiques, ce qui n'est pas le cas.

On peut donc affirmer que la méthode radioimmunologique est spécifique de l'insuline puisqu'aucune substance plasmatique connue n'est capable de réagir avec les anticorps anti-insuline.

Des doutes ont été émis sur l'identité immunologique des insulines endogène et pancréatique car :

- le sérum de souris antiinsuline de mouton neutralise l'insuline pancréatique de souris in vitro mais pas l'insuline endogène de souris (153).

- l'insuline pancréatique d'une espèce peut être antigénique pour la même espèce (boeuf, porc, cobaye) même en l'absence d'adjuvant (179).

Il est donc possible que les insulines endogène et pancréatique diffèrent quelque peu dans leurs propriétés immunologiques. Il est alors concevable que l'insuline endogène réagisse moins que l'insuline pancréatique avec les anticorps et que l'on obtienne une estimation faussement basse de l'insuline plasmatique (179).

Quoiqu'il en soit cet argument n'enlève rien à la spécificité de la méthode radioimmunologique qui est en tout cas mieux établie que celle des autres méthodes :

a) la méthode du diaphragme qui donne, lorsqu'on utilise le plasma non dilué, des résultats comparables à ceux de la méthode précédente a une spécificité du même ordre puisque l'activité dosée est supprimée par le sérum anti-insuline (23).

Cependant la spécificité est moins bonne car :

- il existe un effet de dilution : la dilution du plasma entraine une estimation plus élevée de l'insuline plasmatique que celle dosée sur le plasma non dilué. Ce phénomène a été rapporté à la présence dans le plasma d'inhibiteurs dont l'action est diluée plus rapidement que celle de l'insuline (253). L'effet de dilution explique en partie les résultats divergents obtenus : 37 à 4600 μ U/ml (185).

- il existe dans le plasma des substances susceptibles d'agir sur la consommation de glucose par le diaphragme telles : l'albumine (112), la synalbumine (247), l'héparine (91), l'adrénaline (90) et les acides gras libres (176).

b) la méthode du tissu adipeux a une spécificité beaucoup plus discutée puisque seulement une faible partie de l'activité dosée est supprimée par le sérum antiinsuline.

Comme pour la méthode précédente un effet de dilution s'observe mais inconstamment (10, 78, 132) et des substances plasmatiques

agissent sur le tissu adipeux telles l'albumine (117), les acides gras libres (2), l'adrénaline (33) et des substances hormonales mais la plupart d'entre elles (S.T.H., A.C.T.H., prolactine) à des concentrations supérieures aux taux physiologiques (178).

La spécificité de cette méthode est surtout mise en doute par le fait qu'une activité sur le tissu adipeux persiste après pancréatectomie chez le chien (131) et ceci sans diminution pendant cinq à huit jours jusqu'à la mort de l'animal (230). Certes cette activité offre des ressemblances avec l'insuline puisqu'elle stimule l'incorporation du glucose dans le glycogène, elle est détruite par le glutathion réduit et surtout elle devient neutralisable par le sérum antiinsuline après extraction acide alcool (230). S'agit-il d'une forme lentement métabolisable d'insuline, non dosable immunologiquement ? ceci expliquerait les résultats, bien que divergents (110 à 1200 μ U/ml) dans l'ensemble nettement plus élevés que ceux de la méthode radioimmunologique. Il reste cependant difficile de comprendre pourquoi une telle forme d'insuline persiste sans diminuer après pancréatectomie alors que les animaux sont en acidocétose (23).

II - METHODE RADIOIMMUNOLOGIQUE ET INSULINE CIRCULANTE

Il est possible par certains procédés de démasquer une activité biologique simulant celle de l'insuline et non dosée immunologiquement :

- après élimination de l'insuline dosable immunologiquement par liaison de celle-ci à des anticorps anti-insuline de cobaye et précipitation du complexe par un sérum de lapin anticobaye il persiste dans le plasma une activité biologique sur le diaphragme (153).

- l'extraction acide alcool du sérum augmente considérablement son activité sur la synthèse du glycogène par le diaphragme de souris (52, 53).

- les extraits de tissu adipeux libèrent une activité sur la synthèse du glycogène par le diaphragme (3, 215).
Le fait que l'extraction acide alcool et le traitement par les extraits de tissu adipeux rendent cette activité neutralisable par un sérum antiinsuline plaide évidemment en faveur de sa nature insulinienne (153, 3, 215), et de l'existence de deux formes d'insuline circulante.
Cette éventualité donne lieu à deux conceptions principales :

a) la première repose sur la neutralisation partielle par le sérum antiinsuline de l'activité dosée sur le tissu adipeux et distingue :

- une insuline typique (typical, 195) ou supprimable (suppressible, 78).

- une insuline atypique (atypical) ou non supprimable (non suppressible).

b) la deuxième est basée sur le fait que l'activité dosée par la méthode de la graisse épididymaire est adsorbée sur une résine échangeuse de cations. Ceci suggère qu'il s'agit

d'insuline liée à une protéine basique (BOUND INSULIN). Par contre l'insuline active sur le tissu musculaire se comporte vis-à-vis de la résine comme l'insuline pancréatique : c'est l'insuline libre (FREE INSULIN) (3).

Ces différentes formes d'insuline ont fait l'objet de revues récentes comparant leurs propriétés (7,12) :

- les insulines libre, typique ou supprimable ont des caractères communs qui permettent de les identifier avec vraisemblance. Elles sont en particulier neutralisées par le sérum antiinsuline et donc probablement identiques à l'insuline dosée par la méthode radioimmunologique. Celle-ci a d'ailleurs donné la même valeur moyenne pour 34 plasmas que la mesure de l'activité supprimable sur la graisse épididymaire (47 μU/ml, 223).

- les formes liée, atypique ou non supprimable ont également des caractères communs : elles sont actives sur le tissu adipeux mais non sur le muscle. Elles ont des poids moléculaires proches. Les insulines libre et typique sont transformées en insulines liée et atypique vraisemblablement au niveau du foie. L'identification de ces formes reste cependant incertaine. Ceci importe moins d'ailleurs que de savoir si ces activités représentent ou non de l'insuline.

Les arguments avancés en faveur de leur nature insulinienne sont les suivants :

- l'insuline liée après l'action d'extraits de tissu adipeux devient active sur la synthèse du glycogène par le muscle, action neutralisée par le sérum antiinsuline.

- les insulines liée et atypique deviennent neutralisables après extraction acide alcool.

Ces arguments dont la valeur est indéniable n'emportent cependant pas la conviction des auteurs utilisant la méthode radioimmunologique. Ceux-ci s'appuient sur deux constatations principales :

- l'existence d'une insuline liée à une protéine basique dans le plasma est en désaccord avec les résultats des expériences d'ultracentrifugation et d'électrophorèse sur amidon (23).

- l'existence d'une forme d'insuline non neutralisable est contestée car les procédés destinés à transformer cette insuline en insuline neutralisable n'ont jamais pu augmenter la quantité d'insuline dosable par la méthode radioimmunologique (202, 142, 23, 117). Il y a cependant une exception : alors que l'extraction acide alcool n'augmente pas l'insuline immunologiquement dosable de l'homme à jeun, elle l'augmente 10 fois après ingestion de glucose (84). Il n'est donc pas possible d'affirmer que la méthode radioimmunologique dose toute l'insuline circulante.

III - SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DE L'INSULINE DOSEE PAR LA METHODE RADIOIMMUNOLOGIQUE

Bien que la méthode radioimmunologique ne dose peut être qu'une partie de l'insuline circulante sa valeur est considérable puisqu'elle dose la fraction biologiquement active :

- l'injection de sérum antiinsuline créé un diabète chez la souris, le rat et le lapin (153). Ceci n'a cependant pas été constaté dans d'autres espèces (153, 179).

- l'insuline dosée immunologiquement disparait après pancréatectomie. Ses variations physiologiques et pathologiques sont concordantes : elle augmente après ingestion de glucose et est nulle en cas de diabète cétosique.

- le taux de l'insuline dosée immunologiquement est le même dans le sang et la lymphe alors que le taux de l'activité dosée sur le tissu adipeux est dans le sang le triple de celui mesuré dans la lymphe (177).

- le calcul de la sécrétion pancréatique chez l'homme à partir des résultats de cette méthode aboutit à une estimation de 55 unités par jour. Ce qui est en accord avec la dose requise pour l'équilibration du diabète créé par pancréatectomie totale (256).

CONCLUSION

La méthode radioimmunologique sensible, précise, reproductible et dont la spécificité est bien établie fournit un moyen remarquable d'étude de l'insuline plasmatique. Puisqu'un doute persiste sur le fait que cette méthode dose toute l'insuline circulante il est difficile de dire quelle dose l'insuline plasmatique ou l'insulinémie. Nous nous permettrons cependant d'utiliser indifféremment ces termes pour

désigner l'insulinémie dosable immunologiquement. Lorsque nous serons amenés à parler de l'insulinémie dosée biologiquement nous préciserons : activité insulino-semblable (INSULIN LIKE ACTIVITY) et le système tissulaire utilisé.

C H A P I T R E III

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'INSULINEMIE CHEZ LE SUJET NORMAL

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I - L'INSULINEMIE A JEUN

Les valeurs de l'insulinémie à jeun chez l'adulte normal sont réunies dans les tableaux I, II et III.
La méthode d'électrophorèse sur papier donne les valeurs les plus homogènes. Les valeurs extrêmes varient cependant dans d'assez larges limites. Comme l'insulinémie à jeun d'un sujet est relativement constante (168, 222) les valeurs extrêmes témoignent de grandes variations chez les sujets normaux.
L'hypothèse d'un cycle nycthéméral de l'insulinémie a été émise car chez trois sujets des valeurs nocturnes (à 24 et 4 heures) ont été trouvées supérieures aux valeurs à jeun le matin (124). Cette hypothèse n'a pas reçu confirmation et le dosage toutes les quatre heures de l'insulinémie chez cinq sujets pendant trois jours de jeune n'a pas montré de variation (66).
La mesure de l'insulinémie à jeun a peu d'intérêt sur le plan individuel car les variations normales sont importantes et les variations pathologiques peu amples hormis le cas de l'adénome Langerhansien. En revanche l'étude statistique de grandes séries permet la comparaison avec les états pathologiques.

AUTEURS	Nombre de sujets	Valeurs moyennes en μ U/ml	Valeurs extrêmes en μ U/ml
YALOW et BERSON 1960 (259)	14	24	
YALOW et BERSON 1960 (256)	30	21	0-66
SAMOLS et RYDER 1961 (197)	30	23	0-70
SAMOLS et MARKS 1963 (198)	100	19	2-63
RICKETTS et Coll. 1966 (180)	25	12	
AZERAD et Coll. 1966 (8)	11	16	6-32
LAMBERT et Coll. 1966 (125)	48	25,2	
ESTRICH et Coll. 1967 (65)	33	13	

VALEURS DE L'INSULINEMIE CHEZ L'ADULTE A JEUN

PAR LA METHODE D'ELECTROPHORESE SUR PAPIER

T A B L E A U I

AUTEURS	Nombre de sujets	Valeurs moyennes en μU/ml	Valeurs extrêmes en μU/ml
GOETZ et Coll. 1963 (83)	25	58	20-120
HALES et RANDLE 1963 (93)	5 5	16 16	6-25 10-27
CERASI et LUFT 1963 (39)	6	46	36-52
RUEDI et Coll. 1963 (191)	10	24	
SPELLACY et GOETZ 1963 (224)	20	61,7	
ELRICK et Coll. 1964 (64)	10 10	57 54	
KLINK et ESTRICH 1964 (118)	15	36	
HALES 1964 (94)	5 5 6	17 16 18	
PETERS et HALES 1965 (170)	7	17	5-25
KELLER et Coll. 1965 (114)	14	9	
MOODY et Coll. 1965 (154-69)	22	24	5-100
RUDNICK et TAYLOR 1965 (190)	10	17	
HOLLAND et Coll. 1965 (102)	15	11	
NIKKILA et Coll. 1965 (161)	11 8	8 11	

SOELDNER et SLONE 1965 (222)	75	8,5	1-20
SUSSMAN et Coll. 1966 (234)	20	24,2	0-55
PERLEY et KIPNIS 1966 (168)	50	4,4	
ROSSELIN et Coll. 1966 (184)	20	<60	
WELBORN et Coll. 1966 (251)	45	9	6-20
BRIEN et DEVLIN 1966 (31)	64	21,7	0-79
VAGUE et Coll. 1966 (244)	9	34	
SLONE et Coll. 1966 (220)	87	8,4	1-20
VAGUE P. 1966 (245)	34	34,2	14-59
SHELDON et Coll. 1966 (216)	22	22	
CERASI et LUFT 1967 (41)	85	49	36-79
CRISP et Coll. 1967 (48)	13	15,8	
LUNDBAEK et Coll. 1967 (136)	33	20,7	
GRANT 1967 (87)	12	10	6-20
CHLOUVERAKIS et Coll. 1967 (44)	51	12,1	
KREISBERG et Coll. 1967 (121)		25	

VALEURS DE L'INSULINEMIE CHEZ L'ADULTE A JEUN PAR LES METHODES A 2 ANTICORPS

T A B L E A U II

AUTEURS	METHODE	Nombre de sujets	Valeurs moyennes en µU/ml	Valeurs extrêmes en µU/ml
GRODSKY et FORSHAM 1960 (88)	Précipitation chimique	22	<20	
MEADE et KILTGAARD 1962 (143)	Résine	10	11	
KARAM et Coll. 1963 (109)	Précipitation chimique	8		<30-84
MELANI et Coll. 1964 (145)	Electrophorèse sur agar	10	39	
PAVLATOS et Coll. 1964 (165)	Précipitation chimique	12	<30	
KARAM et Coll. 1965 (111)	Précipitation chimique	8	22	
HERBERT et Coll. 1965 (100)	Charbon de bois		46,6 48,4	
GENUTH et Coll. 1965 (81)	Filtration sur gélose	22	16	0-71
PFEIFFER et Coll. 1965 (171)	Résine	17	33	
MELANI et Coll. 1965 (146)	Résine	30	22	

VALEURS DE L'INSULINEMIE CHEZ L'ADULTE A JEUN

PAR LES AUTRES METHODES

T A B L E A U III

II - L'INSULINEMIE LORS D'EPREUVES DYNAMIQUES

La mesure de l'insulinémie lors d'épreuves dynamiques permet d'étudier la sécrétion pancréatique et de rendre plus nettes les différences pathologiques peu apparentes à l'état basal. Les variations de l'insulinémie reflètent en effet la sécrétion pancréatique (263) : l'insulinémie est le résultat de la sécrétion pancréatique et de la disparition de l'hormone du plasma. Celle-ci est due à une dilution de l'insuline dans un volume qui représente 37 % du poids corporel chez l'homme (18) et à une dégradation métabolique dans laquelle le foie, le rein et les tissus périphériques jouent le rôle principal :

- le foie prélève 50 % environ de l'insuline qui le traverse et ceci quelque soit la concentration plasmatique de l'hormone (197).
- le rein prélève 29 % de l'insuline qui le traverse (43).
- les tissus périphériques prélèvent un taux variable (197).

Au total la dégradation de l'insuline se fait à un taux de 2 % par minute quelque soit la concentration de l'hormone dans le sang et ceci chez l'homme normal et le diabétique (18).

Puisque le taux de dégradation reste constant, les variations de l'insulinémie dépendent uniquement de la sécrétion pancréatique dont elles reflètent les variations à l'état normal et pathologique.

A. Hyperglycémie provoquée par voie orale :

BERSON et YALOW ont montré dès 1959 que l'ingestion de glucose élève l'insulinémie (255)puis que celle-ci atteint un maximum à la trentième ou soixantième minutes et baisse ensuite (256, 258). Ce qui a été confirmé par tous les auteurs.

Les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale sont colligés dans le tableau IV :

- Le pic insulinémique est atteint entre la trentième et la soixantième minutes sauf dans un cas (234).

- Le pic est proportionnel à la quantité de glucose ingéré : il est plus élevé après 100 g. qu'après 50 g. de glucose (93). Une dose supplémentaire de 50 g. administrée aux 90°, 120° et 150° minutes de l'épreuve entraine à chaque fois une élévation de l'insulinémie (256).

- L'insulinémie revient à sa valeur basale ou à une valeur proche de celle-ci à la 180° minute.

- La courbe d'insulinémie se calque donc sur celle de la glycémie : l'hyperglycémie est responsable de l'élévation de l'insulinémie. Celle-ci entraîne une baisse de la glycémie qui cesse de stimuler le pancréas et l'insulinémie baisse à son tour (191).

Comme pour les valeurs basales il existe parmi les sujets normaux d'amples variations de la réponse insulinienne à l'ingestion de glucose (22, 202, 251). Les variations observées ne sont pas dues à une imprécision de la méthode puisque les courbes sont

AUTEURS	METHODE	Dose en grammes	Nombre de sujets
YALOW et BERSON 1960 (256)	E.P. [1]	100	30
MEADE et KILTGAARD 1962 (143)	Résine		10
HALES et RANDLE 1963 (93)	2 AC [2]	50	5
		100	5
UNGER et Coll. 1963 (239)	2 AC	100	5
HOLLAND et Coll. 1965 (102)	2 AC	100	15
KARAM et Coll. 1965 (111)	PC [3]	100	8
RUDNICK et TAYLOR 1965 (190)	2 AC	50	10
WELBORN et Coll. 1966 (251)	2 AC	50	45
SUSSMAN et Coll. 1966 (234)	2 AC	100	20
SHELDON et Coll. 1966 (216)	2 AC	50	22
LAMBERT et Coll. 1966 (125)	E.P.	100	48
CHLOUVERAKIS et Coll. 1967 (44)	2 AC	50	51
ESTRICH et Coll. 1967 (65)	E.P.	100	53

1 : Electrophorèse sur papier
2 : 2 anticorps
3 : précipitation chimique

Insulinémie en µU/ml Temps en minutes												
0	15	20	30	40	45	60	90	120	135	150	180	240
21			143			139		106				
11	51		68			78	72	53			26	
16			64			65				22		
16			158			50				21		
34,6		126,7		139,5		110,8	88,6	60,7			32,5	
11			91			100		46			14	
22			52			< 80	< 80	< 80				
17			60			51		30				
9			44		47	41		18				
24,2	44		51		58,8	60,3	73,7	51		70	37	36,3
22			68			58		36			23	
25,2					77,2		57		57,8		44,7	
12,1						54,7		27,8				
13			101			96	82	64			16	

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE

TABLEAU IV

reproductibles lorsque plusieurs déterminations sont effectuées sur le même échantillon de plasma (22). Les limites normales sont telles qu'elles ont conduit à suspecter l'existence de sous-populations parmi les sujets classés comme normaux. Cette hypothèse a été infirmée car les valeurs d'insulinémie converties en logarithme ont une distribution normale. Tout au plus peut-on classer les individus selon leur tendance à une sécrétion haute, moyenne ou basse d'insuline. Cette tendance est sans relation avec l'âge, le poids, le sexe et le régime de l'année précédente. Seule a été notée une élévation un peu plus forte de la glycémie moyenne dans le groupe secrétant la plus grande quantité d'insuline (251).

Certains individus malgré une faible élévation glycémique ont une courbe insulinémique rappelant celle observée chez les diabétiques. Ces sujets sont-ils, bien que classés normaux selon les critères habituels, prédisposés au diabète ? La question n'est pas résolue et l'on a proposé de les classer provisoirement comme "intéressants" (202).

Quoiqu'il en soit les limites de la normale sont larges et il n'est pas prudent lors de la comparaison des résultats normaux et pathologiques de tirer de conclusions de l'étude d'un nombre de cas insuffisant (22).

B. Epreuve de tolérance au glucose intra-veineux :

L'injection intra-veineuse rapide de glucose élève l'insulinémie (258). Les résultats de cette épreuve sont réunis dans le Tableau V.

AUTEURS	Méthode	Dose en gramme	Durée d' injection	K [1]
SPELLACY et GOETZ 1963 (224)	2 AC	25	2-4	-
SELTZER et ALLEN 1963 (213)	2 AC		5	-
KLINK et ESTRICH 1964 (113)	2 AC	25	3	-
MELANI et Coll. 1964 (145)	E.A. agar	0,33/kg	2	2,01
SOELDNER et SLONE 1965 (222)	2 AC	0,5/kg	2-3	-
PFEIFFER et Coll. 1965 (171)	Résine	0,33/kg	2	2,12
CROCKFORD et Coll. 1966 (49)	2 AC	0,5/kg	3	-
VAGUE P. 1966 (245)	2 AC	0,33/kg	2	2,1
CRISP et Coll. 1967 (48)	2 AC	25	rapide	2,85

1 : K coefficient d'assimilation glucidique

2 : valeur déduite d'un graphique.

Nombre de sujets	Insulinémie en µU/ml Temps en minute														
	0	1	2	3	5	6	10	15	20	30	40	50	60	120	180
20	61,7							117,5		84,5			65,7	57	53,7
18					134										
15	36									108			75		
10								70 [2]		75 [2]					
6	7	72	70	59	52		48		42	33	36	30	25	7	8
8															
30															
6	33		75 [2]		78			48		35 [2]					
13	15,8				53,3										

TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE INTRAVEINEUX

T A B L E A U V

L'élévation de l'insulinémie est rapide puisque le pic est atteint dans les cinq premières minutes et souvent même dès la première ou deuxième minute suivant la fin de l'injection (213, 245, 222). Cette épreuve nécessite donc des prélèvements très précoces. Ceci n'a généralement pas été réalisé et explique que la valeur maximum ait toujours été observée lors du premier prélèvement que celui-ci soit effectué à la cinquième, sixième ou quinzième minutes. Après le pic l'insulinémie décroit progressivement jusqu'à la valeur basale atteinte vers la soixantième minute. Les variations normales sont ici encore importantes et l'insulinémie augmente d'autant plus que le coefficient d'assimilation glucidique K est plus élevé (204).

Une perfusion de glucose maintenant la glycémie vers 2g50 par litre cause une élévation insulinémique qui persiste jusqu'à l'arrêt de la perfusion (39).

C. Test au tolbutamide :

L'injection intra-veineuse d'un gramme ou la prise orale de trois grammes de tolbutamide élèvent l'insulinémie (258). Lors du test intra-veineux la montée insulinémique est brutale (140). Ainsi chez 9 sujets l'insulinémie moyenne passe immédiatement de 34 à 111 U/ml. Chez 11 individus sur 12 la valeur maximum est constatée dès la deuxième minute (244, 245). L'insulinémie baisse ensuite rapidement, revenant à son taux basal vers la 30ème minute au moment où la glycémie est la plus basse (245).

L'appréciation de la réponse pancréatique au tolbutamide nécessite donc un prélèvement très précoce. Généralement le premier prélèvement est déjà tardif et les valeurs diffèrent avec l'horaire de ce premier échantillon :

- à la 5° minute, l'insulinémie est inférieure à 100 μ U/ml (73).
- à la 10° minute : insulinémie moyenne : 49 μ U/ml (161)
- à la 20° minute : " " : 65 μ U/ml (180)
  : 40 μ U/ml (198)

La brutalité de l'élévation insulinémique et sa courte durée sont en accord avec l'hypothèse d'une libération d'insuline préformée (212). Le tolbutamide s'oppose donc au glucose qui serait réellement insulinogène : le glucose entraine une sécrétion plus importante d'insuline car plus prolongée (258). La réponse au tolbutamide est plus importante lorsqu'une dose de glucose a été ingérée auparavant. Ceci suggère que l'hyperglycémie due au glucose facilite la migration vers la périphérie de la cellule β des granules contenant l'insuline rendant celle-ci apte à une soudaine libération par le tolbutamide (194).

Quant au site précis d'action du tolbutamide il reste à établir. Certains faits permettent d'avancer que cette substance peut agir en augmentant le taux intracellulaire de 3'5'A.M.P. qui active un système impliqué dans l'insulino-sécrétion (126).

III - SECRETION PANCREATIQUE EN PERIODE POST-PRANDIALE

La mesure des variations de l'insulinémie sous l'influence de différentes substances alimentaires a permis d'étudier la sécrétion pancréatique en période post-prandiale.

A. Les lipides :

L'influence des lipides sur la sécrétion d'insuline a été encore peu étudiée. L'élévation des acides gras libres du plasma par ingestion de graisse suivie d'une injection d'héparine ne change ni la glycémie ni l'insulinémie mais diminue le coefficient d'assimilation glucidique bien que la quantité d'insuline sécrétée soit comparable à celle observée dans des conditions normales (208). L'instillation intraduodénale d'acide octanoïque et de glucose élève l'insulinémie plus que l'instillation de glucose seul (133).

B. Les protides :

L'ingestion de protides stimule l'insulinosécrétion mais moins que l'ingestion de glucose (17). Deux acides aminés peuvent rendre compte de cette action :

- la L. leucine n'est probablement pas en cause car à la dose de 0,2 g/kg elle n'entraine chez le sujet normal qu'une élévation moyenne faible de l'insulinémie (12 μ U/ml après prise orale, 20 μ U/ml après injection intra-veineuse) tandis que la baisse de la glycémie est inférieure à 25 mg pour 100 ml (71).

- l'arginine en revanche injectée par voie veineuse à la dose de 30 g a la même action qu'un mélange de 10 acides aminés (75). L'élévation insulinémique est proportionnelle à la dose administrée, atteint un maximum à la 30° minute et revient à la valeur basale à la 60° minute (148). Le tableau VI résume les valeurs observées à la 30° minute. Il s'agit de valeurs moyennes car les résultats varient beaucoup d'un sujet à l'autre : parmi 13 sujets il fut noté 7 réponses fortes (environ 100 μ U/ml) 3 réponses moyennes 45 μ U/ml) 2 réponses faibles (16 et 29 μ U/ml) et une réponse nulle (188). Pendant l'épreuve la glycémie s'élève légèrement à la 30° minute passant de 86 à 108 mg pour 100 ml et baisse ensuite pour atteindre un minimum (75 mg pour 100 ml) à la 90° minute (148). L'élévation glycémique rapportée à la néoglucogénèse à partir de l'arginine n'explique pas l'élévation insulinémique (74). Celle-ci semble due à une action directe de l'arginine sur le pancréas. Le mode d'action de cet acide aminé reste inconnu. On a cependant pu préciser qu'il différait de celui du glucose et de la leucine : l'adrénaline inhibe la sécrétion pancréatique due au glucose mais pas celle due à l'arginine (148). Une hypersensibilité à la leucine mais non à l'arginine peut être induite par le chlorpropamide (67, 148).
L'insuline sécrétée produit une baisse secondaire de la glycémie mais celle-ci reste faible. Pour expliquer cette constatation on invoque une sécrétion de S.T.H. déclenchée par l'arginine (147). Il est cependant remarquable que l'hypoglycémie

[illegible]

AUTEURS	Nombre de sujets	Dose en grammes	Insulinémie en μ U/ml Temps en minutes	
			0	30
FLOYD et Coll. 1966 (75)	38	30	-	+ 121
ROSSELIN et Coll. 1967 (188)	13	25	20	75
MERIMEE et RABINOWITZ 1967 (148)	9 F	30	18	98
	28 F	0,25/lb	17,1	91
	6 F	0,167 "	8,8	49
	6 F	0,083 "	6,7	26,7
	5 M	0,25 "	13,8	90,8
	17 M	0,167 "	16,7	45,1
	4 M	0,083 "	3,6	28

VALEURS DE L'INSULINEMIE LORS DE L'EPREUVE

A L'ARGININE

T A B L E A U VI

n'est pas plus marquée lorsque la sécrétion de S.T.H. est faible voire absente (188). De même l'hypoglycémie est d'amplitude comparable chez l'homme et la femme chez qui la production de S.T.H. sous arginine est pourtant nettement supérieure (148).

C. Les glucides :

- le ribose élève faiblement et transitoirement l'insulinémie qui atteint un maximum en 4 à 7 minutes et revient à sa valeur basale en 10 minutes. La glycémie baisse légèrement et surtout tardivement, 40 à 70 minutes après le pic insulinémique (229).

- le galactose intra-veineux n'élève pas l'insulinémie alors que le mannose intra-veineux l'élève comme le glucose. Puisque le galactose à l'inverse du mannose et du glucose, n'est pas utilisé par les tissus périphériques, on a suggéré que ce n'est pas le glucose lui-même mais plutôt un de ses dérivés métaboliques qui agit au niveau du pancréas (110). Le fait que le mannoheptulose inhibe l'insulinosécrétion vient à l'appui de cette hypothèse puisque cette substance permet au glucose de pénétrer dans la cellule β mais inhibe son métabolisme ultérieur (206).

- le fructose administré per os ne change pas l'insulinémie (235).

- le saccharose pris oralement élève l'insulinémie mais moins que la même dose de glucose. C'est d'ailleurs probablement le glucose libéré par hydrolyse qui agit (235).

- l'amidon par voie orale élève l'insulinémie plus faiblement et plus tardivement que la même dose de glucose, vraisemblablement à cause de la plus lente absorption intestinale de l'amidon (235).

Le glucose est donc le plus puissant stimulateur connu de l'insulinosécrétion. Son action est plus marquée après prise orale qu'après injection intra-veineuse (64) :

- une dose de glucose instillée dans le jéjunum déclenche une sécrétion d'insuline plus forte que la même quantité injectée intra-veineuse bien que dans ce dernier cas l'élévation glycémique soit supérieure (138, 139).

- à glycémie égale la quantité d'insuline sécrétée est 4 à 5 fois plus importante après ingestion qu'après injection (166).

Pour expliquer cette différence deux hypothèses ont été proposées :

- l'existence d'un mécanisme extrapancréatique de libération de l'insuline en réponse au glucose : le glucose injecté dans la veine porte du chien entraine une insulinosécrétion sans hyperglycémie artérielle. Ceci suggère qu'un tel mécanisme dépend du métabolisme du glucose dans le foie (82). Mais la réponse insulinienne au glucose reste normale après anastomose porto-cave (139).

- la libération sous l'influence du glucose d'une substance gastrointestinale stimulant l'insulinosécrétion. Cette hypothèse est probablement exacte car le glucose pris

oralement augmente le taux d'utilisation périphérique du glucose injecté secondairement par voie veineuse. Or, cette propriété disparaît après gastrectomie et après instillation du glucose dans la partie moyenne de l'intestin grêle (61). La partie haute du tractus gastrointestinal libère donc un ou plusieurs médiateurs de l'insulinosécrétion sous l'effet du glucose oral. Quatre substances sont connues pour stimuler la sécrétion d'insuline : la sécrétine, la pancréozymine, la gastrine et le glucagon.

1) La sécrétine :

La sécrétine reproduit chez le gastrectomisé l'augmentation d'utilisation périphérique du glucose (61). Elle stimule l'insulinosécrétion in vitro (172). Chez le chien, injectée dans la veine porte, elle a la même action que les extraits bruts de muqueuse duodénale : elle élève l'insulinémie dans la veine pancréaticoduodénale. Cette élévation débute 30 secondes après la fin de l'injection et atteint un maximum en 1 à 3 minutes. Elle se produit sans élévation de la glycémie artérielle et sans modification du flux sanguin pancréatique (241). Chez l'homme la sécrétine, comme les extraits bruts de muqueuse duodénale, injectée par voie veineuse périphérique ou portale provoque une augmentation de l'insulinémie importante dans la veine porte, plus faible dans les veines périphériques. Celle-ci se produit sans élévation glycémique et sans changement de la glucagonémie (62). Enfin l'adrénaline

qui inhibe la sécrétion d'insuline après glucose intra-veineux (174) mais non après glucose oral (128) n'empêche pas l'action de la sécrétine chez l'homme (159).

2) La pancréozymine :

La pancréozymine stimule l'insulinosécrétion chez le chien mais la répétition des injections entraine un épuisement de la réponse pancréatique alors que le glucose reste actif (242). L'action de la pancréozymine reste donc discutée chez le chien et n'a pas été constatée chez l'homme (30). La pancréozymine a en outre une action stimulante sur la sécrétion de glucagon (144).

3) La gastrine :

La gastrine a été étudiée seulement chez le chien : elle produit une élévation brusque de l'insulinémie sans changement de la glucagonémie (242).

4) Le glucagon :

Le glucagon élève l'insulinémie chez l'homme (258). Cette action d'abord attribuée à l'hyperglycémie concomitante est maintenant expliquée par une stimulation directe du pancréas. L'élévation insulinémique est importante et rapide précédant l'hyperglycémie (203). Elle est observée chez les sujets atteints de maladie de VON GIERKE chez qui la glycémie ne varie pas (50). Chez le chien l'injection par voie portale de glucagon à dose physiologique produit une hyperglycémie artérielle et une augmentation de l'insulinémie dans la veine

pancréaticoduodénale. Bien que ces deux phénomènes soient simultanés le rôle insulinosécréteur du glucagon est rendu probable par l'importance de l'élévation insulinémique, bien supérieure à celle attribuable à la seule hyperglycémie (115). Le mécanisme d'action du glucagon reste inconnu. Par analogie avec son mode d'action hépatique on a suggéré que le glucagon augmente la glycogénolyse dans la cellule β : l'effet du glucagon est stimulé par les conditions qui permettent un dépôt de glycogène et diminué par l'appauvrissement des réserves glycogéniques, lors du jeune par exemple. Le methandienone qui abolit l'action glycogénolytique du glucagon au niveau du foie supprime aussi l'effet insulinogène du glucagon (206). Mais des expériences au moyen de glycogène marqué ont montré que celui-ci ne diminue pas dans la cellule après incubation avec du glucagon (113).

Un autre mécanisme d'action fait intervenir une augmentation, sous l'influence du glucagon, du taux intracellulaire de 3'5' A.M.P. car la caféïne qui a une telle action potentialise l'effet insulinogène du glucagon (126). Le 3'5' A.M.P. déjà évoqué à propos du tolbutamide apparait un chainon important de l'insulinosécrétion. Cependant son rôle est encore obscur puisque parmi les substances l'activant les unes (caféïne, théophyline 238) stimulent l'insulinosécrétion, les autres (adrénaline 206) l'inhibent. Quelque soit le mode d'action du glucagon son rôle insulinogène est bien établi de même que celui de la sécrétine.

Pour être le médiateur de l'insulinosécrétion recherché ces substances doivent être libérées par le glucose pris oralement :

1) La sécrétine :

Le glucose ne stimule pas la sécrétion pancréatique externe chez l'homme : l'instillation intraduodénale de glucose n'augmente pas le volume du suc pancréatique ni sa concentration en protéines qui reflète la concentration enzymatique (233). Certes il s'agit de moyens d'estimation grossiers mais il est notable que l'instillation d'acide citrique qui stimule la sécrétion de pancréozymine et de sécrétine ne modifie pas l'insulinémie (29). Le rôle physiologique de ces substances est donc douteux.

2) Le glucagon :

Le glucagon en revanche est sécrété sous l'effet du glucose : la glucagonémie s'élève chez le chien (243). Chez l'homme elle augmente deux fois sur trois chez les sujets normaux et constamment chez les sujets gastrectomisés et les sujets normaux recevant le glucose par instillation intrajéjunale (207).
Au contraire le glucose intra-veineux n'élève la glucagonémie ni chez le chien ni chez l'homme (243, 207).
L'origine du glucagon fut d'abord considéré comme pancréatique sur des arguments immunologiques (205). Mais la glucagonémie s'étant élevée chez un sujet pancréatectomisé une origine exclusivement pancréatique est exclue (207).
Une origine intestinale parait probable : le tractus gastro-intestinal produit une substance proche du glucagon (240). Cet

entéroglucagon diffère du glucagon par :

- Ses propriétés immunologiques : les deux glucagons sont d'autant plus proches que l'on descend sur l'axe intestinal (205).

- Son poids moléculaire (243).

- Ses propriétés biologiques : l'entéroglucagon est plus insulinogène et moins hyperglycémiant (243).

D. Conclusion.

Un schéma, probablement très incomplet, de la physiologie pancréatique en période post-prandiale a été proposé récemment par UNGER et EISENTRAUT (243). L'ingestion de glucose déclenche la libération de glucagon, celle d'acides aminés la sécrétion de glucagon et de pancréozymine (6, 243). Ces médiateurs permettraient une libération très précoce d'insuline pour prévenir l'hyperaminoacidémie et l'hyperglycémie qui se produiraient après les repas si la concentration sanguine de ces substances était l'unique déterminant de l'insulinosécrétion.

IV - FACTEURS INFLUENCANT LA SECRETION PANCREATIQUE

A. Le sexe :

Le sexe n'a pas d'incidence sur l'insulinémie à jeun ni sur la réponse insulinique au glucose tant chez l'enfant (87) que chez l'adulte (251, 44).

B. L'âge :

1° Le nouveau-né :

Les glycémies et les insulinémies de nouveaux-nés et de leurs mères lors de l'accouchement sont réunies dans le Tableau VII.

AUTEURS	Nombre de sujets		Enfants poids de naissance	Glycémie mg/100 ml			Insulinémie µ U/ml		
				VM[2]	VO[3]	AO[4]	VM	VO	AO
SPELLACY et Coll. 1964 (225)	30			109	85		113	42	
MILNER et HALES 1965 (149)		sans perfusion		97	82		29	9	
		avec perfusion		120	100		36	18	
JORGENSEN et Coll. 1966 (107)	13			112	102		38	15	
SHIMA[1] et Coll. 1966 (217)			< 4 kg	64,8	78,3		27,7	26,1	
			> 4 kg	69,9	73,3		27,1	33,9	
			< 4,3 kg	65,5	76,9		28,4	26,3	
			> 4,3 kg	68,6	72		25,5	39,4	
HOET et Coll. 1967 (101)	14	sans perfusion		99,7	77,3	65,5	18,5	5,6	6,6
	11	avec perfusion		128	105	88,8	42	7	7,9

1 : prélèvement maternel fait 3 ou 4 jours après l'accouchement
2 : veine maternelle
3 : VO : veine ombilicale
4 : AO : artère ombilicale

GLYCEMIES ET INSULINEMIES MATERNELLES ET INFANTILES LORS DE L'ACCOUCHEMENT

TABLEAU VII

La glycémie et l'insulinémie maternelles sont supérieures à celles de l'enfant. La seule exception s'explique car les prélèvements maternels n'ont été effectués que 3 ou 4 jours après l'accouchement (217).

Lorsque la mère reçoit lors de l'accouchement une perfusion de sérum glucosé la glycémie s'élève à peu près autant chez la mère et l'enfant, l'insulinémie augmente nettement plus chez la mère (101, 149). Ceci indique :

- que le placenta à terme joue vis-à-vis de l'insuline le rôle d'une barrière, déjà mis en évidence par l'injection d'insuline marquée à l'iode 131 quelques minutes à quelques heures avant la délivrance (32).

- que l'insuline de l'enfant est produite par celui-ci mais en faible quantité par rapport à l'adulte. Le pancréas du nouveau-né réagit peu et avec retard à l'élévation glycémique : l'injection de glucose à la mère avant l'accouchement provoque une élévation de l'insulinémie qui est maximum en moins de 10 minutes chez celle-ci, et seulement après 60 minutes chez l'enfant (149). Ceci est confirmé par l'injection directe du glucose dans la veine ombilicale : l'insulinémie peu élevée 5 minutes après l'injection augmente notablement jusqu'à la 30° minute (107).

L'insulinémie du nouveau-né est en relation avec son poids de naissance : il existe un hyperinsulinisme chez les gros enfants (217) et en particulier ceux nés de mère atteinte de diabète latent (101). L'hyperinsulinisme paraît lié à une stimulation

excessive du pancréas infantile par les accès hyperglycémiques maternels.

Quant aux enfants nés de mères diabétiques traitées à l'insuline, leur insulinémie est d'interprétation délicate puisque les anticorps antiinsuline sont retrouvés dans le sang de l'enfant et faussent le dosage. Compte tenu de cette réserve l'étude de l'insulinémie montre que le pancréas de ces nouveaux-nés réagit plus fortement et plus rapidement que celui des enfants nés de mère normale (107).

2° L'enfant :

L'insulinémie moyenne des enfants apparait sur le Tableau VIII comparable à celle des adultes quoiqu'un peu plus faible.

Une élévation progressive de l'insulinémie avec l'âge a été envisagée (87). Les résultats sont cependant discordants :

- l'insulinémie moyenne à jeun de 9 prématurés a été trouvée plus élevée (29 μ U/ml) que chez les nourrissons (87). La courte durée du jeune (3 heures) ne semble pas expliquer ces résultats puisque l'insulinémie est identique chez les nourrissons après un jeune de 4 ou 8 heures (6,6 et 6,2 μ U/ml, 220).

- l'insulinémie moyenne basse (3,6 μ U/ml) de 13 enfants âgés de 3 à 9 ans (220) n'a pas reçu d'explication et n'a pas été confirmée (87).

- l'insulinémie moyenne d'enfants âgés de 11 à 15 ans supérieure à celle des adultes peut refléter les actions hormonales antagonistes de l'insuline se produisant à la puberté (87). Elle n'a pas été confirmée : l'insulinémie moyenne de 15 enfants âgés de 10 à 16 ans est égale à celle des adultes (8,4 μ U/ml, 220).

AUTEURS	ENFANTS				ADULTES		
	Nombre	Age	Valeurs moyennes	Valeurs extrêmes	Nombre	Valeurs moyennes	Valeurs extrêmes
EHRLICH et BAMBERS 1964 (63)	12		25	0-101			
SLONE et Coll. 1966 (220)	44	6mois à 16 ans	6	1-21	87	8,4	1-20
GRANT 1967 (87)	86	3mois à 14 ans	8	0-32	11	10	6-20
RUITTON et Coll. 1967 (192)	10		15	10-20			
PARKER et Coll. 1968 (164)	15		10				

VALEURS DE L'INSULINEMIE CHEZ L'ENFANT COMPAREES

A CELLES DE L'ADULTE

T A B L E A U VIII

3° Influence de l'âge chez l'adulte :

L'étude de trois groupes de sujets d'âge différent a montré qu'à tolérance glucidique égale la sécrétion d'insuline augmente avec l'âge. Les sujets âgés maintiennent donc leur tolérance glucidique au prix d'une sécrétion accrue d'insuline nécessitée par une résistance progressive à l'action de l'insuline. La baisse de la tolérance moyenne au glucose chez les sujets âgés serait donc due aux sujets dont le pancréas ne peut fournir cette augmentation de sécrétion (44).

Cette théorie se heurte au fait que la sensibilité à l'insuline exogène ne diminue pas avec l'âge (127). Il semble plutôt que lors du vieillissement le pancréas reste capable de maintenir l'insulinémie normale à jeun (41) mais pas de répondre suffisamment au glucose oral ou intra-veineux (202). Ceci est plus en accord avec la diminution de la réponse hypoglycémique au tolbutamide (236).

C. La grossesse :

Le rôle révélateur possible de la grossesse sur le diabète rend particulièrement intéressante l'étude des variations de l'insulinémie au cours de celle-ci.

Par comparaison avec les mêmes femmes au cours du post partum on constate à jeun et lors du test de tolérance au glucose intra-veineux un hyper insulinisme progressivement croissant au cours de la grossesse (Tableau IX).

Lors de l'hyperglycémie provoquée orale on observe également au cours du troisième trimestre de la grossesse un hyperinsulinisme (108, 101).

AUTEURS	Nombre	Date	Insulinémie en µU/ml Temps en minutes									
			0	10	15	20	30	40	50	60	90	120
SPELLACY et Coll. 1965 (227)	20	13-15ème semaine	39		121,3		80,7			43,5		34,2
		post-partum	35,2		95,5		58,5			42,7		37
SPELLACY et Coll. 1965 (226)	20	25-29ème semaine	75,8		171,6		127,7			66,5		49,7
		post-partum	49,7		84,2		66,3			87,1		48,2
SPELLACY et GOETZ 1963 (224)	20	36-40ème semaine	108,7		331		222			102		61
		post-partum	61,7		117,5		84,5			65,7		57
BLEICHER et Coll. 1965 (24)	10	3ème trimestre	27,6	136,8		128,4	85,3	64,9	47,9	39,9	26,7	
		post-partum	17,1	86,3		71,9	52,7	51,7	34,2	30,1	14,7	

VALEURS DE L'INSULINEMIE LORS DE L'EPREUVE DE TOLERANCE AU GLUCOSE INTRAVEINEUX PENDANT LA GROSSESSE ET LE POST PARTUM CHEZ LES MEMES FEMMES

T A B L E A U IX

Celui-ci a été expliqué par la sécrétion accrue lors de la gestation d'antagonistes de l'insuline (thyroxine, gluco-corticoïdes, S.T.H.) (224) ou encore à une élévation du taux plasmatique des acides gras libres. De telles modifications observées au cours du jeune ont conduit à l'hypothèse d'un "jeune accéléré" pendant la grossesse. Cet état de jeune serait lié à l'action parasitaire du foetus vis-à-vis du glucose et des précurseurs de la néoglycogénèse de la mère (24).

D. Le régime alimentaire :

Après cinq jours d'un régime apportant moins de 50 grammes d'hydrate de carbone, la courbe d'hyperglycémie provoquée orale est de type diabétique. Elle s'accompagne d'une élévation insulinémique moins forte mais nettement plus prolongée qu'avant le régime. Ces anomalies persistent 14 et même parfois 35 jours après la fin du régime (92). Après un jeune total de 3 jours la courbe glycémique est de type diabétique. La sécrétion d'insuline est plus lente, plus forte et plus prolongée qu'avant le jeune (239, 22).

Après un jeune total de 5 jours l'insulinémie suit la même courbe que précédemment mais le pic insulinémique est inférieur à celui observé avant le jeune malgré une hyperglycémie marquée et soutenue (264).

Il semble donc qu'au cours du jeune la sécrétion pancréatique passe par deux périodes :

- la première où la quantité d'insuline sécrétée en réponse au glucose est plus importante qu'avant le jeune et pourtant incapable de maintenir normale la tolérance en glucose. Ceci témoigne d'une résistance à l'insuline qui a été rapportée à une élévation de la glucagonémie (239) et des acides gras libres (92).

- la deuxième où persiste la résistance à l'insuline puisque la quantité d'insuline sécrétée est encore supérieure à celle observée avant le jeune. Mais le pic insulinémique reste inférieur témoignant d'une diminution des réserves pancréatiques associée (264).

E. Le stress :

L'effet de différents stress susceptibles de révéler un diabète a été étudié.

- L'infection : au cours d'une maladie infectieuse la réponse insulinienne est significativement élevée et directement liée à l'importance de la fièvre. L'utilisation du glucose est diminuée également en rapport avec la fièvre. Ceci suggère une inhibition de l'action périphérique de l'insuline due à la fièvre. Cependant des anomalies peuvent persister après normalisation de la température et d'autres facteurs doivent intervenir (214).

- Stress physiques et notamment chirurgicaux. Ces stress ont semble-t-il un double effet : un effet immédiat qui se traduit par une légère élévation glycémique sans changement notable de l'insulinémie (209) et une diminution de la

tolérance au glucose intra-veineux liée à une sécrétion insulinique faible (1). Ces faits s'expliquent par l'action de l'adrénaline qui d'une part élève la glycémie et d'autre part inhibe l'insulinosécrétion (174). L'effet secondaire est moins bien compris : il se traduit 24 heures après une intervention chirurgicale par une élévation de la glycémie et de l'insulinémie à jeun et une réponse insulinique au glucose intra-veineux plus forte qu'avant l'intervention (182).

L'hyperinsulinisme avec diminution de la tolérance de glucose traduisent une insulino résistance dont la cause nous échappe : la S.T.H. plasmatique ne semble pas responsable puisqu'elle ne s'élève que tardivement après l'élévation insulinémique. Les glucocorticoïdes non plus car l'administration d'A.C.T.H. diminue fortement la tolérance au glucose sans changer l'insulinémie. Les acides gras libres dont le taux plasmatique augmente après intervention chirurgicale sont peut-être la cause de l'hyperinsulinisme (182).

CHAPITRE IV

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'INSULINEMIE DANS LES HYPOGLYCEMIES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le dosage de l'insulinémie dans les hypoglycémies a permis à BERSON et YALOW de les classer en deux groupes selon qu'elles sont dues ou non à une sécrétion excessive d'insuline (263).

I - HYPOGLYCEMIES PAR SECRETION EXCESSIVE D'INSULINE

Ce groupe comprend les hypoglycémies dues à :

- l'adénome des cellules β des ilôts de Langerhans
- l'hypersensibilité à la L leucine
- la réponse excessive au glucose
- la prise de certaines substances hypoglycémiantes

On peut en rapprocher les cas où l'hypoglycémie est liée à une hypersensibilité à l'insuline (insuffisance hypophysaire ou surrénalienne).

A. L'adénome des cellules β des ilots de Langerhans :

Le diagnostic d'adénome pancréatique toujours espéré lors d'une hypoglycémie grave étant donné les possibilités thérapeutiques est facilité par la mise en évidence d'une insulinémie élevée à jeun et d'un hyperinsulinisme lors des épreuves de stimulation pancréatique.

1° L'insulinémie à jeun :

L'insulinémie à jeun est élevée dans de nombreux cas (Tableau X). Ce tableau donne cependant une fausse idée de la valeur de cette mesure. L'existence de fluctuations spontanées importantes de l'insulinémie en cas d'adénome oblige à des mesures répétées (198). Ainsi dans 20 cas sur 20 l'hyperinsulinémie a été constatée (199). Cependant l'insulinémie peut être normale à des prélèvements multiples pratiqués pendant une période hypoglycémique de plusieurs heures (262).

Une insulinémie normale dans le sang périphérique témoigne déjà d'un hyperinsulinisme car l'insulinémie en période hypoglycémique devrait être à peine détectable comme c'est le cas chez les sujets normaux après 48 heures de jeune. Or 90 % des sujets porteurs d'un adénome ont une insulinémie supérieure à 10 ou 15 μ U/ml (263).

De plus, l'insulinémie, normale dans le sang périphérique, peut être élevée dans le sang de la veine porte (Tableau XI) ceci peut s'expliquer par l'action du foie qui prélèverait la plus grande partie de l'insuline qui le traverse et créerait l'hypoglycémie en diminuant sa production de glucose (198, 73).

2° Hyperglycémie provoquée par voie orale :

Cette épreuve jugée sur la seule glycémie a peu d'intérêt pour le diagnostic d'adénome puisque la courbe peut être plate, normale ou de type diabétique.

AUTEURS	Nombre de cas d'adénome	Nombre de cas avec hyperinsulinisme
YALOW et BERSON 1960 (256)	7	5
BERSON et YALOW 1962 (20)	15	7
SAMOLS et MARKS 1963 (198)	10	9
SAMOIS 1963 (199)	20	20
FLOYD et Coll. 1964 (73)	10	5
DEROT et Coll. 1965 (56)	6	3
LUNDBAEK et Coll. 1967 (136)	4	4

T A B L E A U X

AUTEURS		Insulinémie en μ U/ml		
		Veine porte	Veine cave inférieure	Veine périphérique
SAMOLS et MARKS 1963 (198)	Adénome	518	-	31
FLOYD et Coll. 1964 (73)	Adénome	798		95
		154	7	14
SAMOLS et MARKS 1963 (198)	Sujets normaux	46	-	-
		54	-	-

T A B L E A U XI

La mesure de l'insulinémie a plus d'intérêt lorsque la réponse au glucose est nettement excessive mais les courbes insulinémiques rencontrées sont très variables :

- Parfois élevée avec courbe glycémique plate elle témoigne d'une réponse de l'adénome au glucose.

- Parfois élevée avec courbe glycémique normale ou même de type diabétique, elle suggère une résistance à l'insuline que l'on rapporte à une élévation des taux plasmatiques de S.T.H. et des acides gras libres qui s'observe en cas d'hypoglycémie prolongée (263).

- Parfois normale ou basse en rapport avec une insensibilité de la tumeur au glucose et une inhibition plus ou moins totale du pancréas non tumoral (263).

3° Test de tolérance au glucose intra-veineux :
Cette épreuve donne également des résultats variables : la sécrétion d'insuline est soit normale soit excessive (73).

4° Test au glucagon :
L'injection de glucagon peut en cas d'adénome engendrer une hyperglycémie du même ordre que chez les sujets normaux. Dans un tel cas la réponse insulinique a été faible (73).
Le glucagon agit par glycogénolyse hépatique et l'épreuve témoigne seulement de réserves de glycogène suffisantes et accessibles (56). Dans d'autres cas l'hyperglycémie est faible et la réponse insulinique excessive (73). Le glucagon agit ici en stimulant l'insulinosécrétion comme il le fait au niveau du pancréas normal.

5° Epreuve à la L leucine :

La L leucine administrée par voie orale ou intra-veineuse peut entraîner en cas d'adénome une hypoglycémie et une sécrétion excessive d'insuline mais ceci n'est pas constant (20, 73, 262, 198, 55).

L'adénome est à l'origine de l'hypersécrétion puisque celle-ci se normalise après l'exérèse de la tumeur (20, 198, 73). La sensibilité de l'adénome à la leucine est variable : une faible concentration plasmatique de leucine peut susciter une forte sécrétion d'insuline, une forte concentration peut fournir une réponse identique à celle des sujets normaux (73).

6° Test au tolbutamide :

L'injection intra-veineuse d'un gramme de tolbutamide produit en cas d'adénome une hypoglycémie profonde et prolongée. Cette épreuve la plus fidèle pour le diagnostic d'adénome a cependant deux inconvénients lorsqu'il existe une hypoglycémie marquée au début du test :

- les variations glycémiques sont faibles donc d'interprétation délicate.
- l'hypoglycémie profonde est dangereuse.

La mesure de l'insulinémie dans ces cas :

- renforce la valeur diagnostique en objectivant l'hyperinsulinisme.
- rend l'épreuve moins risquée puisque l'élévation insulinémique est très rapide et que l'on peut écourter

l'épreuve pour injecter précocement du glucose afin d'éviter une chute glycémique trop forte et trop longue. Celle-ci persiste en effet bien après que l'insulinémie soit revenue à sa valeur basale (198).

Une sécrétion excessive d'insuline est habituellement mais non constamment observée (26, 82).

La sensibilité de l'adénome au tolbutamide est variable chez un même malade et il est parfois nécessaire de répéter l'épreuve. Même ainsi une réponse excessive n'est pas toujours mise en évidence : cinq tests chez trois malades furent négatifs (73).

L'adénome est à l'origine de la réponse exagérée puisque celle-ci disparait après ablation de la tumeur (198, 73).

7° Conclusions diagnostiques :

La mise en évidence d'un hyperinsulinisme est un argument de valeur en faveur d'une tumeur pancréatique. Rien ne permet de distinguer, en l'absence de métastases, l'adénome du carcinome.

L'hyperinsulinisme n'a pas une valeur absolue :

- il s'observe dans d'autres hypoglycémies.
- il est parfois absent en cas d'adénome même lors des épreuves considérées comme les plus fidèles : test au tolbutamide et épreuve à la leucine.

Le diagnostic d'adénome reste donc parfois difficile, chez l'adulte et surtout chez l'enfant. Certes l'adénome est rare chez ce dernier puisque le nombre des cas publiés était estimé à une cinquantaine en 1964 (51) mais le diagnostic en est particulièrement délicat :

- le test au tolbutamide peut être négatif en cas d'adénome (60), positif lors d'hypoglycémies par sensibilité à la leucine ou idiopathiques (51, 210).

- le test à la leucine n'a pas la valeur qu'il possède chez l'adulte du fait de l'existence d'hypoglycémie par hypersensibilité à la leucine chez l'enfant.

8° Conclusions physiopathologiques :

L'adénome est responsable des réponses excessives à différents stimuli puisqu'elles disparaissent après ablation de la tumeur. Lors de l'intervention immédiatement après l'exérèse l'insulinémie baisse dans le sang veineux pancréatique, cave inférieure et périphérique (73, 119). Cette chute n'est cependant pas constante (56, 73). Dans un cas d'adénome kystique l'ablation n'a pas entrainé de changement de l'insulinémie du sang veineux portal alors que la résection de la queue du pancréas normal l'a abaissée (46).

Les dosages d'insulinémie ont de plus apporté la preuve de l'autonomie sécrétoire de l'adénome :

- Persistance d'une sécrétion d'insuline malgré l'hypoglycémie.

- Sensibilité variable selon son état fonctionnel de l'adénome aux différents stimuli.

La réponse au tolbutamide est proportionnelle à la quantité d'insuline contenue dans la tumeur (73). La réponse au glucose est bien démontrée par deux hyperglycémies provoquées orales pratiquées chez le même malade à six semaines d'intervalles :

La première montre une glycémie subnormale à jeun et une courbe glycémique de type diabétique. L'insulinémie est normale à jeun et s'élève peu.
La deuxième montre une hypoglycémie à jeun et une courbe glycémique plate. L'insulinémie élevée à jeun augmente fortement.
Lors de la première épreuve l'adénome au repos est insensible au glucose, lors de la seconde l'adénome en phase sécrétoire répond au glucose (56). La nature de l'insuline sécrétée par la tumeur est discutée : immunologiquement différente (123) ou semblable (237) à l'insuline normale. Le fait que la même insulinémie soit trouvée à trois dilutions différentes est un argument en faveur de l'identité immunologique entre l'insuline tumorale et l'insuline standard (55).

9° Constatations post-opératoires :

Après l'intervention l'installation d'un diabète est exceptionnelle, la présence d'une glycosurie transitoire est très fréquente (73, 56), une diminution de la tolérance au glucose peut persister 100 jours (119). Ces troubles sont rapportés à une inhibition du pancréas non tumoral :

- la réponse insulinienne au glucose est faible.
- le pancréas 2 fois sur 4 avait une concentration d'insuline diminuée (73).

L'inhibition du pancréas adjacent à la tumeur n'explique pourtant pas tous les faits en particulier que la glycémie mette dans un cas 7 jours à se normaliser alors que l'insulinémie est d'emblée normale. Dans ce cas on invoque une résistance à

l'insuline due à la persistance des mécanismes contrerégulateurs hyperglycémiants (73).

B. L'hypersensibilité à la leucine.

Décrites en 1956 par COCHRANE & Coll. (45) ces hypoglycémies ont été reliées à une sécrétion excessive d'insuline après administration de leucine (256, 181, 28).

Ceci n'explique pas pourquoi ces enfants souffrent également d'hypoglycémie à jeun (263, 181) alors que l'insulinémie est normale. L'association hypoglycémie insulinémie normale témoigne d'une sécrétion inappropriée d'insuline (263). La cause de celle-ci n'est pas connue. On sait cependant que les sujets normaux sont légèrement sensibles à la leucine et que cette sensibilité peut être accrue par un traitement au chlorpropamide (67). Les enfants atteints sont donc hypersensibles à la leucine et ceci pourrait être le témoin d'un trouble plus général caractérisé par un seuil anormalement bas de libération de l'insuline (263). Dans ces conditions une faible élévation de la glycémie même si celle-ci reste inférieure à la glycémie normale peut entrainer une insulinosécrétion (181).

Le diazoxide a un intérêt thérapeutique considérable en cas d'hypersensibilité à la leucine car cette substance inhibe l'hyperinsulinisme déclenché par l'administration de leucine (28).

C. La réponse excessive à l'ingestion de glucose :
La réponse insulinique excessive au glucose est la forme la plus courante d'hypoglycémie et s'observe dans trois circonstances (263) :

1° Anomalie du tractus gastrointestinal :
Lorsqu'il existe une anomalie gastrointestinale entrainant une absorption anormalement rapide du glucose il se produit une hyperglycémie précoce et importante. L'hypoglycémie qui survient ensuite est liée à une sécrétion exagérée d'insuline et à une rapide déplétion intestinale en glucose. L'hyperinsulinisme est bien dû à l'hyperglycémie puisqu'il peut être reproduit chez des sujets normaux par ingestion de 200 grammes d'hydrates de carbone (189).
Ce type d'hypoglycémie s'observe chez les gastrectomisés. La réponse insulinienne au glucose est variable avec le type d'intervention pratiqué :

- normale après anastomose gastroduodénale.
- faible et retardée chez des sujets ayant subi une vagotomie (150). Ces résultats sont en accord avec les constatations expérimentales chez le chien : la vagotomie diminue l'insulinémie du sang veineux portal, l'excitation du pneumogastrique l'élève (79).

2° Stade précoce du diabète débutant à l'âge adulte :
Une hypoglycémie après ingestion de glucose est fréquemment observée au stade précoce du diabète de la maturité (211).

Elle diffère de la forme précédente par son horaire tardif ce qui s'explique par un retard de la réponse pancréatique et un retard de l'action de l'insuline : l'hyperglycémie persiste et continue à stimuler le pancréas jusqu'à créer un hyperinsulinisme responsable de l'hypoglycémie (263).

3° Hypoglycémies dites fonctionnelles :

Il est fréquent d'observer à la 3° ou 4° heure d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale une glycémie inférieure à 60 mg pour 100 ml chez des sujets apparemment normaux.
Dans ces cas la quantité d'insuline sécrétée est normale (263).
Lorsque l'hypoglycémie est plus marquée (inférieure à 45 mg) après ingestion de 100 grammes de glucose la réponse insulinienne est variable : l'étude de 14 cas a montré trois types de réponses :

- le premier associe une tolérance au glucose normale, une hypoglycémie réactive et une brusque et importante élévation de l'insulinémie.

- le deuxième associe une tolérance au glucose de type diabétique, une hypoglycémie réactive plus tardive et une élévation intense mais retardée de l'insulinémie.

- le troisième associe une tolérance au glucose normal, une hypoglycémie réactive et une réponse insulinique normale.

Dans les deux premiers cas il existe un hyperinsulinisme pour expliquer l'hypoglycémie.

Dans le troisième ce mécanisme ne peut être retenu (234). L'hypothèse d'une hyperactivité vagale se heurte aux constatations expérimentales chez le chien : la vagotomie n'affecte pas la réponse insulinienne au glucose bien qu'elle diminue l'insulinémie basale (79).

D. Les sulfamides hypoglycémiants :

Ces substances peuvent entrainer après ingestion à titre thérapeutique ou accidentel des hypoglycémies sévères allant jusqu'au coma dont 80 cas ont été recensés en 1967 (37). Tous les sulfamides, dont la nature chimique est voisine, sont capables de donner de tels accidents : carbutamide, tolbutamide, chlorpropamide, acétohexamide (37), tolazamide (193).

Peu de dosage d'insulinémie ont été rapportés :

- dans deux cas ils sont normaux : 6 et 17 μ U/ml alors que les glycémies correspondantes étaient à 24 et 8 mg pour 100 ml (221).

- dans un troisième cas l'insulinémie était à 154 μ U/ml puis à 72,5 μ U/ml. Ces deux résultats sont élevés mais le malade recevait lors des prélèvements une perfusion de sérum glucosé (120).

Ces comas hypoglycémiques sont certainement dûs à une sécrétion excessive d'insuline à la suite de l'ingestion de sulfamides hypoglycémiants dont on sait qu'ils provoquent une sécrétion d'insuline brutale, importante et transitoire. L'hypoglycémie persiste après que l'insulinémie soit revenue à sa valeur basale.

E. Hypersensibilité à l'insuline :

A ce groupe on peut rattacher trois cas d'hypoglycémies observées chez des enfants atteints de nanisme hypophysaire : dans ces cas l'insulinémie était basse (263).

II - HYPOGLYCÉMIES SANS SÉCRÉTION EXCESSIVE D'INSULINE

Ce groupe comprend les hypoglycémies :

- des tumeurs extrapancréatiques
- d'origine hépatique
- d'origine alcoolique
- par intolérance au fructose
- idiopathiques

A. Tumeurs extrapancréatiques :

1° L'insulinémie à jeun :

Lors des hypoglycémies des tumeurs extrapancréatiques l'insulinémie à jeun est généralement normale et même souvent basse (Tableau 12).

Il n'y a qu'une exception : insulinémie à 860 μ U/ml en présence d'une glycémie à 23 mg pour 100 ml. L'irradiation du fibrosarcome fit disparaître l'hypoglycémie et l'hyperinsulinisme à jeun de même qu'une sensibilité à la leucine qui existait auparavant (163). L'amélioration sous radiothérapie ne permet pas d'affirmer l'origine tumorale de l'hyperinsulinisme et rien ne permet d'exclure une origine pancréatique, le pancréas étant alors stimulé par une substance libérée par la tumeur. Cette observation reste isolée car deux autres cas de

OLEESKY et Coll. 1962 (163)	Fibrosarcome	860
FLOYD et Coll. 1963 (72)	Fibrosarcome " " Cancer bronchique Cancer du colon	Normale basse " " " "
YALOW et BERSON 1965 (263)	Fibrosarcome Fibrosarcome Réticulosarcome Dermato-fibrosarcome Fibrosarcome	0-0 11-11 2-0 0-0 0
FRIEND et HALES 1965 (77)	Fibrosarcome	13
SUBRUSTE et Coll. 1965 (232)	Fibrosarcome	10
VOLPE et Coll. 1965 (249)	Fibrosarcome	8
JACOB et Coll. 1966 (104)	Fibrosarcome "	basse "
CAREY et Coll. 1966 (38)	Leiomyosarcome	< 25
ROSSELIN et Coll. 1967 (187)	Fibrosarcome Tumeur mésenchymateuse Tumeur mésothéliale Cancer secondaire du foie Cancer primitif du foie	7 < 25 22 7 8
LEBACQ et Coll. 1967 (130)	Cholangio-carcinome	17

VALEURS DE L'INSULINEMIE A JEUN DANS LES TUMEURS EXTRAPANCREATIQUES

T A B L E A U XII

tumeurs extrapancréatiques avec insulinémie à jeun élevée (20) furent ensuite rejetées car l'autopsie révéla un adénome pancréatique dans le premier cas, des métastases pancréatiques dans le deuxième (263).

2° Hyperglycémie provoquée par voie orale :
La courbe glycémique est habituellement normale, parfois de type diabétique. L'insulinémie basse à jeun le reste ou s'élève très modérément (77, 187, 130, 249).

3° Test au tolbutamide :
L'injection de tolbutamide entraine une baisse de la glycémie faible (187, 249, 77, 130) ou normale (72, 11). L'insulinémie reste basse (72), s'élève faiblement (130) ou normalement (77, 72).

4° Test à la leucine :
L'injection de leucine produit une légère baisse de la glycémie mais n'élève pas l'insulinémie (77, 130).

5° Test au glucagon :
L'injection de glucagon élève la glycémie et faiblement l'insulinémie (77).

6° Conclusions diagnostiques :
Le diagnostic de ces tumeurs extra-pancréatiques est généralement facile qu'il s'agisse d'une tumeur épithéliale ou mésenchymateuse :

- les tumeurs épithéliales dont il a été recensé 50 cas en 1966 (II) sont généralement connues lorsque surviennent

les accidents hypoglycémiques. Il s'agit de tumeurs hépatiques le plus souvent primitives parfois secondaires, plus rarement de tumeurs cortico-surrénaliennes et beaucoup plus rarement encore de cancers digestifs.

- les tumeurs mésenchymateuses dont il a été recensé 70 cas (11) sont des tumeurs volumineuses le plus souvent malignes siègeant dans le thorax ou l'abdomen. Leur reconnaissance est aisée sauf dans certains cas de tumeurs rétropéritonéales. L'absence d'hyperinsulinisme à jeun ou lors des épreuves de stimulation pancréatique permet de rattacher les accès hypoglycémiques à la tumeur. L'existence d'un hyperinsulinisme doit au contraire inciter à rechercher l'association à un adénome pancréatique.

7° Conclusions physiopathologiques :

L'absence d'hyperinsulinisme permet d'exclure la responsabilité du pancréas dans la génèse des hypoglycémies et la sécrétion d'insuline par la tumeur. Le dosage radio-immunologique n'a jamais mis en évidence dans les extraits tumoraux d'insuline en quantité suffisante pour expliquer les hypoglycémies (Tableau 13).

Le dosage biologique sur le tissu adipeux a parfois révélé une activité de type insulinique dans le sang et les extraits tumoraux. Une partie de cette activité peut être neutralisée par le sérum antiinsuline (196, 27). Il n'est donc pas exclu que certaines tumeurs produisent une substance à action hypoglycémiante mais différente de l'insuline au moins dans ses propriétés immunologiques.

FLOYD et Coll. 1963 (72)	5 cas	20 à 2000 µU/g
SUBAUSTE et Coll. 1965 (232)	1 cas	1000 µU/g
YALOW et Coll. 1965 (263)	1 cas 1 cas 1 cas	64 µU/g 42 µU/ml 0 µU/ml
CAREY et Coll. 1966 (38)	1 cas	5000 µU/g
LEBACQ et Coll. 1967 (130)	1 cas	32,6 µU/g

INSULINE IMMUNOLOGIQUEMENT DOSABLE DANS LES EXTRAITS DE TUMEURS EXTRAPANCREATIQUES

T A B L E A U XIII

B. Hypoglycémies d'origine hépatique :

Dans les glycogénoses l'insulinémie est normale à jeun chez deux enfants. L'injection de galactose n'élève pas l'insulinémie, le fructose et le glucose l'élèvent (103). Dans les galactosémies l'administration de galactose fait baisser l'insulinémie (200).

C. Hypoglycémies postalcooliques :

Chez deux patients au moment de l'hypoglycémie l'insulinémie a été trouvée basse (59). Ces hypoglycémies qui surviennent un certain temps après l'absorption d'alcool chez des éthyliques chroniques dénutris paraissent dues à une diminution de la néoglycogénèse hépatique.

D. Hypoglycémies par intolérance héréditaire au fructose :

L'administration orale ou intra-veineuse de fructose chez les enfants atteints d'intolérance héréditaire au fructose produit une hypoglycémie et une baisse de l'insulinémie (47, 200). Ces résultats sont en accord avec l'opinion selon laquelle l'hypoglycémie est due à une diminution de la production hépatique de glucose.

E. Hypoglycémies idiopathiques :

Dans 9 cas d'hypoglycémie idiopathique l'insulinémie était normale et souvent même basse.

Dans deux cas des insulinémies à jeun d'environ 160 μ U/ml ont été observées. La raison de cet hyperinsulinisme n'est pas connue, l'ingestion de glucose n'a pas cependant été formellement éliminée (263).

CHAPITRE V

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'INSULINEMIE DANS L'OBESITE SANS DIABETE

-:-

L'obésité précède fréquemment l'installation du diabète chez l'adulte. L'étude de l'insulinémie tend à préciser les liens unissant obésité et diabète. Comme tous les obèses ne deviennent pas diabétiques elle tente également de prévoir ceux qui sont prédisposés.

A. Résultats :

1° Insulinémie à jeun :

Dès 1963 l'existence d'une insulinémie élevée à jeun fut établie par l'étude de dix obèses (109). Ce résultat a depuis été amplement confirmé (168, 202, 121, 48, 184, 264).

2° Hyperglycémie provoquée orale :

Lors de l'hyperglycémie provoquée orale l'insulinémie s'élève pour atteindre un maximum à la 30° ou 60° minute c'est-à-dire dans des délais normaux. Mais le pic insulinémique est en moyenne beaucoup plus élevé que chez les sujets de poids normal. L'insulinémie baisse ensuite mais reste plus haute que normalement à la 120° minute (202). La quantité d'insuline sécrétée est estimée trois fois supérieure à celle des sujets normaux (168).

3° Test de tolérance au glucose intra-veineux :
L'injection de glucose produit une élévation marquée et soutenue de l'insulinémie. Chez les obèses la valeur est significativement supérieure à la normale aux trentième, soixantième, 90° et 120° minute de l'épreuve (109). L'hyperinsulinisme a été observé par tous les auteurs qui ont de plus démontré que le pic insulinémique est atteint dans le même délai que chez les sujets normaux (202, 48, 218, 245).

4° Test au tolbutamide :
Lors de l'injection de tolbutamide la glycémie baisse comme chez les témoins tandis que l'insulinémie s'élève aussi brutalement mais plus fortement. Elle retourne à sa valeur basale à la 30° minute (245).
Parfois la réponse hypoglycémique est légèrement diminuée par rapport aux sujets normaux tandis que la réponse insulinienne est quatre fois plus forte (168).

5° Test au glucagon :
Après injection d'un mg de glucagon l'insulinémie s'élève chez les obèses plus fortement que chez les sujets normaux (218).

6° Effet de la réduction pondérale :
L'effet de la réduction pondérale sur l'insulinémie est variable :

- parfois l'hyperinsulinisme disparait. C'est le cas d'un obèse de 18 ans dont l'excès de poids est ramené de 20 à 5 % (111), chez deux enfants de 13 ans ayant perdu 8 et 12

Livres (264), chez une obèse de 18 ans ayant perdu 13 kgs (245) et chez deux femmes d'une cinquantaine d'années (96).

- parfois l'hyperinsulinisme reste inchangé : c'est le cas de deux femmes de 25 et 26 ans ayant perdu respectivement 13 et 16 kgs (245), de deux femmes d'une cinquantaine d'années (96). De même la production d'insuline de quatre obèses lors de l'hyperglycémie provoquée orale reste inchangée après huit jours de jeune (14).

B. Interprétation :

Les résultats du dosage de l'insulinémie chez les obèses non diabétiques indiquent deux faits :

- le pancréas des obèses réagit dans des délais normaux aux différents stimuli de l'insulinosécrétion.

- la quantité d'insuline produite est nettement supérieure à celle des sujets de poids normal. Ceci joint à la constatation d'une insulinémie élevée en présence d'une glycémie normale témoigne d'une résistance à l'action de l'insuline dont la cause sera étudiée dans le chapitre concernant le diabète.

L'observation précédente est basée sur l'étude de la glycémie et de l'insulinémie moyennes de groupes d'obèses. Ceci ne doit pas cacher les importantes variations individuelles observées. L'hyperinsulinisme est en effet inconstant chez les obèses : lors de l'hyperglycémie provoquée orale il est constaté chez 35 % des obèses de moins de 35 ans et 40 % de ceux

de plus de 45 ans (202). Lorsqu'existe un hyperinsulinisme il est retrouvé aux trois épreuves les plus utilisées (Glucose oral et intra-veineux, tolbutamide : 245).

La réduction pondéra le diminue l'hyperinsulinisme ou le laisse inchangé. Comme la tolérance au glucose est généralement améliorée il semble que l'insuline devienne plus efficace. La raison de cette amélioration est mal comprise :

- elle ne semble pas secondaire à l'amélioration de la tolérance au glucose puisque chez les obèses diabétiques l'hyperinsulinisme augmente après amaigrissement (190).

- elle n'est pas liée à l'importance de la perte de poids puisqu'une perte de huit livres diminue l'hyperinsulinisme alors qu'une perte de 66 livres le laisse inchangé (264).

- elle est peut être liée à l'ancienneté de l'obésité puisque l'hyperinsulinisme diminue chez les sujets jeunes (111, 264, 245) et persiste chez les sujets plus âgés (245, 264). L'hyperinsulinisme d'abord réversible deviendrait secondairement irréversible mais il est notable qu'il diminue parfois chez des sujets âgés (96).

C. Conclusions :

Le dosage de l'insulinémie chez les obèses a révélé l'existence d'un hyperinsulinisme chez certains d'entr'eux et éclairé les relations unissant obésité et diabète en suggérant que ce sont les obèses avec hyperinsulinisme qui deviennent diabétiques.

Le manque d'études suffisamment prolongées ne permet pas d'affirmer cette hypothèse.

Quant aux relations causales entre hyperinsulinisme et obésité elles restent discutées :

- l'hyperinsulinisme peut être la cause de l'obésité : c'est l'opinion de BERSON et YALOW qui considèrent les obèses hyperinsuliniques comme des "diabétiques compensés" c'est-à-dire dont la tolérance au glucose est maintenue normale grâce à une sécrétion accrue d'insuline. Ces sujets seraient donc obèses parce que prédisposés au diabète (22).

- l'hyperinsulinisme peut être la conséquence de l'obésité : c'est l'opinion de RANDLE, HALES et Coll. qui expliquent l'hyperinsulinisme par le taux élevé des acides gras libres plasmatiques à jeun chez les obèses (176).

La première hypothèse n'explique pas la constitution d'obésité sans hyperinsulinisme, la seconde l'inconstance de l'hyperinsulinisme chez les obèses.

C H A P I T R E VI

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'INSULINEMIE DANS LE DIABETE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La clinique a depuis longtemps reconnu deux formes de diabète selon qu'il s'accompagne ou non d'amaigrissement et de cétose. Le premier type habituel chez l'enfant et l'adulte jeune est souvent dénommé diabète juvénile. Il apparait parfois cependant chez l'adulte âgé. L'existence d'un amaigrissement et d'une cétose rappelle les faits observés après pancréatectomie et suggère une carence absolue en insuline.
Le second type apparait habituellement chez l'adulte entre 40 et 50 ans (maturity onset diabetes) mais s'observe parfois chez l'enfant ou l'adolescent (68). La persistance de la lipogénèse, l'amélioration par le seul régime hypoglucidique, la survenue d'hypoglycémie après les repas (211) suggèrent la persistance d'une sécrétion d'insuline.
Le dosage de l'insulinémie par les méthodes biologiques puis radioimmunologiques a apporté la preuve de l'exactitude de ces hypothèses cliniques.

I - DIABETE AVEC AMAIGRISSEMENT

A. Résultats :

Dans les formes sévères l'insulinémie est basse voire nulle à jeun et ne s'élève pas après ingestion de glucose (20, 63).

Dans les formes moins sévères l'insulinémie est normale à jeun (92) mais ne s'élève pas après administration orale ou intra-veineuse de glucose (22, 245), après injection de tolbutamide (202, 245) ou d'arginine (164).
Chez les diabétiques déjà traités à l'insuline le dosage de l'insulinémie est compliqué par la liaison d'une partie de l'insuline iodée et d'une fraction variable de l'insuline endogène aux anticorps présents dans le plasma. Des artifices techniques permettent de tourner la difficulté et le dosage fournit des résultats comparables aux précédents (20).
Dans le diabète des pancréatites chroniques l'insulinémie moyenne est située dans les limites normales et d'autant plus élevée que la tolérance au glucode est plus altérée (114).
L'insulinémie ne s'élève pas après administration orale de glucose (169, 20).

B. Interprétation :

Dans les diabètes avec amaigrissement les résultats indiquent une carence en insuline. Celle-ci peut être :

- totale dans les formes sévères où l'insulinémie est nulle.
- partielle dans les formes moins sévères où l'insulinémie est basse ou normale. Ceci en présence d'une forte hyperglycémie témoigne du fait que le pancréas est incapable d'élever suffisamment sa production pour maintenir la normoglycémie. La faillite pancréatique est bien objectivée dans ces cas par l'absence de réponse insulinienne aux différents stimuli.

La carence en insuline, dont la cause précise est inconnue, s'installe-t-elle d'emblée ou succède-t-elle à un stade d'hyperfonctionnement qui épuise le pancréas ?

- dans le diabète juvénile le passage d'un stade d'hyperinsulinisme à un stade de déficience sécrétoire est possible : HALES rapporte l'observation d'un enfant de 12 ans dont l'hyperglycémie provoquée orale était la suivante :

Temps en minutes	0	30	60	90	150
Glycémie en mg/100 ml	100	150	140	120	110
Insulinémie en μ/ml	15	75	50	50	42

L'insulinémie est nettement élevée à la 150° minute. Cet enfant développe brusquement 4 ans plus tard un diabète cétosique (97).

Rien ne prouve cependant que ce mécanisme soit habituel.

- dans le diabète avec amaigrissement survenant tardivement chez l'adulte antérieurement obèse le passage d'un stade hyperinsulinique à un stade insulinoprive est également possible. Comme tous les diabètes de la maturité s'accompagnent d'hyperinsulinisme il est très vraisemblable que la défaillance pancréatique lorsqu'elle survient traduit un épuisement du pancréas. Pourtant BERSON et YALOW dont l'expérience des dosages

d'insulinémie est la plus vaste estiment qu'un tel passage se produit rarement (22). Il faut cependant considérer que la méthode radioimmunologique n'est utilisée que depuis quelques années et que les études prolongées de mêmes sujets sont encore rares.

II - DIABETE SANS AMAIGRISSEMENT

A. Résultats :

1° Insulinémie à jeun :

L'insulinémie à jeun est en moyenne supérieure à celle des sujets normaux (Tableau 14).

2° Hyperglycémie provoquée orale :

Lors de cette épreuve la courbe insulinémique diffère de la courbe normale :

- l'insulinémie s'élève plus lentement : la valeur à la 30° minute est plus faible (256).
- l'insulinémie continue à augmenter jusqu'à la deuxième heure pour atteindre une valeur maximum plus forte (256, 213).
- la quantité totale d'insuline produite est supérieure de 26 % à la quantité normale (256).

Ces anomalies, lenteur de réponse pancréatique et sécrétion d'une quantité accrue d'insuline, ont été largement confirmées chez l'adulte (191, 143, 168) et retrouvées dans quelques cas de diabète de l'enfant et de l'adolescent (63, 106).

Auteurs	Sujets normaux	Diabétiques	
	Insulinémie en μ U/ml	Nombre de sujets	Insulinémie
YALOW et BERSON 1960 (256)	21	38	27
MEADE et KILTGAARD 1962 (143)	11	14	22
HALES et RANDLE 1963 (92)	16 16	9 10	45 41
RUEDI et Coll. 1963 (191)	24	10	73
HOLLAND et Coll. 1965 (102)	11	13	17

VALEURS DE L'INSULINEMIE A JEUN DANS LE DIABETE DE L'ADULTE

T A B L E A U XIV

Il est devenu habituel de dire qu'il existe un hyperinsulinisme dans le diabète de la maturité. La signification de ce terme doit être précisée :

- il ne signifie pas que les diabétiques sont capables de sécréter une quantité d'insuline supérieure à celle produite par les sujets normaux en réponse à un stimulus donné (168) : au contraire à glycémie égale les diabétiques sécrètent 2 à 5 fois moins d'insuline que les sujets normaux (166).

- il signifie seulement que les diabétiques sécrètent plus d'insuline que les sujets normaux pour ramener la glycémie à sa valeur basale.

L'hyperinsulinisme ainsi compris est-il le fait du diabète ? L'association fréquente au diabète d'une obésité qui elle-même s'accompagne d'hyperinsulinisme a fait penser que ce dernier était plus lié à l'obésité qu'au diabète (109) : sa présence dans un groupe de diabétiques obèses et son absence dans un groupe de diabétiques de poids normal semblaient en faveur de cette hypothèse (111). Ces résultats ont été critiqués car l'importance du diabète dans les deux groupes n'est pas comparable (168).

L'existence d'un hyperinsulinisme propre au diabète a été établi par BERSON et YALOW d'après l'étude d'environ 200 sujets diabétiques et non diabétiques classés d'après le poids et le degré de la diminution de la tolérance au glucose :

- Dans le diabète latent il existe un hyperinsulinisme modéré et déjà un retard de la sécrétion pancréatique.

- Dans le diabète modéré (où la glycémie reste inférieure à 300 mg pour 100 ml lors de l'hyperglycémie provoquée) l'hyperinsulinisme est franc de même que la lenteur de réponse pancréatique.

- Dans le diabète sévère (où la glycémie dépasse 300 mg) l'hyperinsulinisme est encore net mais moins important que dans le cas précédent tandis que la paresse pancréatique s'exagère.

Cette étude a également confirmé l'hyperinsulinisme de l'obésité et démontré que lorsque diabète et obésité coexistent l'hyperinsulinisme est maximum (264).

3° Test de tolérance au glucose intra-veineux :

Lors de cette épreuve l'insulinémie :

- En cas de diabète latent s'élève plus haut que chez les sujets normaux et redescend parallèlement à la glycémie (245).

- En cas de diabète confirmé s'élève plus que normalement. Cependant elle reste plus faible et baisse ensuite plus lentement que dans le cas précédent (245). Cette épreuve confirme donc l'hyperinsulinisme du diabète et le retard de la sécrétion pancréatique : l'insulinémie n'atteint parfois sa valeur maximum qu'à la 30° minute (213).

4° Test au tolbutamide :

Après injection de tolbutamide :

- lorsque le diabète est latent la glycémie la plus basse est atteinte à la 45° minute. L'insulinémie s'élève moins vite, plus longtemps et plus fortement que chez les sujets normaux.

- lorsque le diabète est confirmé la glycémie la plus basse est encore plus tardive (60° minute). L'insulinémie s'élève plus lentement et moins fortement que dans le cas précédent. Le pic insulinémique est cependant supérieur à la normale (245).

On retrouve donc l'hyperinsulinisme qui est surtout net chez les diabétiques obèses (168) et la lenteur de la sécrétion pancréatique.

5° Epreuve à l'arginine :

Après injection d'arginine :

- chez 6 diabétiques obèses sur 8 la réponse insulinienne est analogue à celle des sujets normaux (188).

- chez les diabétiques non obèses la réponse insulinienne moyenne de 15 cas est très faible alors que la réponse au glucose était excessive (188).

Après perfusion d'arginine l'élévation moyenne de l'insulinémie est plus faible chez les diabétiques alors que l'élévation glycémique est comparable à celle des sujets normaux (76).

L'épreuve à l'arginine a l'intérêt d'objectiver l'insuffisance pancréatique des diabétiques même lorsqu'il existe un hyperinsulinisme en réponse au glucose.

B. Interprétation :

Les résultats des diverses épreuves montrent l'existence chez les diabétiques de deux anomalies :

- une élévation lente de l'insulinémie qui révèle un trouble pancréatique.

- une production excessive d'insuline pour ramener la glycémie à sa valeur basale qui témoigne d'une inefficacité relative de l'insuline sécrétée.

1° Le trouble pancréatique :

a) lorsque le diabète est modéré consiste en un retard de la sécrétion d'insuline. Il peut s'agir d'un défaut de libération de l'insuline puisque la réponse au tolbutamide, qui semble-t-il libère l'insuline préformée, est retardée chez les diabétiques. La cause de ce retard est inconnue. Une explication possible est l'existence d'un seuil de stimulation par le glucose anormalement élevé (259). A ce stade les réserves pancréatiques restent importantes : l'administration de doses successives de glucose entraîne à chaque dose une augmentation de l'insulinémie (256). L'insulinémie élevée sous l'effet d'une perfusion prolongée de sérum glucosé augmente encore après les repas (86).

b) lorsque le diabète est plus sévère le retard de sécrétion est majoré. Il existe en outre une diminution des réserves pancréatiques : la quantité d'insuline sécrétée, bien que supérieure à la normale, est plus faible que dans le cas précédent malgré une stimulation glycémique plus intense.

Il est vraisemblable que ces anomalies représentent deux stades de la maladie diabétique et que l'épuisement progressif des réserves pancréatiques peut conduire au diabète insulino-prive. On ne peut cependant affirmer que ces différents stades se succèdent habituellement chez un même individu.

2° L'hyperinsulinisme :

L'existence d'un hyperinsulinisme et d'une inefficacité relative de l'insuline chez les diabétiques pose un certain nombre de questions :

a) l'hyperinsulinisme est-il primitif ou secondaire à l'inefficacité de l'insuline ?

La connaissance d'hypoglycémie survenant avant l'installation d'un diabète suggère que l'insuline a une efficacité normale et que l'hyperinsulinisme est le phénomène primitif.

Les dosages cependant n'ont pas mis en évidence d'hyperinsulinisme majeur lors de ces hypoglycémies mais un retard de la sécrétion pancréatique et un retard de l'action de l'insuline sur la glycémie. Il existe donc dès les stades précoces du diabète une inefficacité relative de l'insuline.

b) quelle est la cause de l'inefficacité de l'insuline ?

L'insuline des diabétiques peut être inefficace soit parce qu'elle est anormale soit parce que son action est inhibée par des facteurs antagonistes :

- l'hypothèse d'une insuline biologiquement peu active mais dont les propriétés immunologiques sont respectées explique l'inefficacité et l'hyperinsulinisme (256).
La nature de l'insuline diabétique est encore mal connue cependant deux constatations sont à retenir : l'activité de l'insuline diabétique sur l'incorporation du glucose marqué dans le glycogène musculaire a été trouvée nettement diminuée (162).
Parmi 9 insulines diabétiques étudiées une était anormale par sa teneur en lysine augmentée et sa teneur en isoleucine abaissée (116).

- les facteurs antagonistes de l'insuline :
La somathormone et les glucocorticoïdes ont une action diabétogène mais leur rôle dans le diabète n'est pas admis (22,117).
La synalbumine : sous le nom de "synalbumin antagonist" VALLANCE OWEN a décrit une substance située dans la fraction albumine qui inhibe l'action de l'insuline sur le diaphragme de rat. Cette substance est présente chez les sujets normaux et chez les diabétiques mais chez ces derniers l'action inhibitrice est beaucoup plus forte. La synalbumine a été identifiée à la chaine B de l'insuline (248).
Le rôle antagoniste de la synalbumine a été vivement critiqué car l'antagonisme a été décrit in vitro sur la diaphragme coupé dont le métabolisme est différent du diaphragme intact et rien ne permet d'affirmer son action in vivo. De plus le sérum entier n'a d'action ni sur le diaphragme de rat ni sur le tissu adipeux. KIPNIS auteur de ces critiques nie le rôle

antagoniste de la synalbumine et pense que la chaine B de l'insuline est la conséquence et non la cause de l'insulino-résistance (117). Les acides gras libres : in vitro le glucose inhibe la libération et l'oxydation des acides gras libres du tissu adipeux et du muscle. Inversement la libération et l'oxydation des acides gras libres inhibent la consommation de glucose par le muscle (et peut être par le tissu adipeux). Ces résultats sont résumés schématiquement par la notion de cycle "glucose - acides gras" due à RANDLE, HALES et Coll. Ce cycle est retrouvé in vivo chez l'homme : la concentration des acides gras libres plasmatiques est diminuée par l'ingestion de glucose. Chez le sujet normal recevant un régime riche en hydrates de carbone on observe lors de l'hyperglycémie provoquée orale une élévation de la glycémie et de l'insulinémie d'une part, une baisse rapide des acides gras libres d'autre part. Inversement leur concentration plasmatique est augmentée lorsque diminue la tolérance au glucose : chez le sujet normal recevant un régime pauvre en hydrates de carbone la tolérance au glucose est diminuée avec hyperinsulinisme, les acides gras libres sont élevés à jeun et baissent avec retard et moins que dans le cas précédent. Ces résultats démontrent qu'il se développe un antagonisme à l'action de l'insuline : son effet hypoglycémiant est retardé ce qui peut être dû à l'abaissement retardé du taux des acides gras. Chez les diabétiques les acides gras libres sont élevés à jeun et baissent avec retard sous l'effet du glucose. RANDLE, HALES

et Coll. situent dans l'élévation du taux à jeun et la difficulté de mobilisation des acides gras libres le phénomène primitif du diabète. L'inefficacité de l'insuline sur la glycémie lui est secondaire et responsable de l'hyperinsulinisme (176).

c) L'hyperinsulinisme est-il la cause ou la conséquence du trouble pancréatique observé chez les diabétiques ?
L'étude des sujets génétiquement prédisposés au diabète peut aider à résoudre cette question si elle découvre un hyperinsulinisme chez ces sujets exempts par définition de trouble de la tolérance au glucose décelable par les épreuves habituelles. L'insulinémie moyenne après injection intra-veineuse de glucose est un peu plus élevée chez les sujets prédisposés au diabète que chez les témoins (35, 231). L'étude de 25 sujets a montré une tolérance au glucose inférieure (bien qu'elle reste normale) et une réponse insulinienne supérieure à celles des témoins (180).
Mais l'hyperinsulinisme est loin d'être constant chez ces sujets : l'étude de 9 patients ayant deux parents diabétiques, de 8 ayant un parent et un membre de la fratrie diabétiques et de 7 ayant un parent diabétique n'a révélé un hyperinsulinisme que chez 4 d'entr'eux dont un obèse (89).
L'étude des sujets prédisposés génétiquement au diabète se révèle donc décevante. Ces sujets ont certes plus de chance de devenir diabétiques que les sujets sans antécédents diabétiques mais rien ne prouve qu'ils le deviendront réellement.

Ceux qui deviennent diabétiques sont-ils ceux qui ont un hyperinsulinisme ? Cela est probable mais non démontré. L'hyperinsulinisme de certains sujets prédisposés au diabète n'est d'ailleurs pas établi avec certitude puisque l'étude de 14 paires de jumeaux monozygotes a montré que le jumeau non diabétique répond comme le diabétique par une sécrétion basse d'insuline à l'injection de glucose (42). L'existence d'une déficience pancréatique chez ces sujets s'inscrit alors en faveur d'un trouble pancréatique primitif.

Conclusion :

L'étude de l'insulinosécrétion dans le diabète commun a montré qu'il existe toujours un trouble pancréatique mais n'a pas révélé la cause du diabète. En mettant en évidence un hyperinsulinisme dans le diabète de la maturité elle rend probable une inefficacité primitive de l'insuline. Celle-ci par l'effort accru qu'elle exige du pancréas conduit à sa déchéance.

III - DIABETES PARTICULIERS

Nous groupons dans ce chapitre les résultats du dosage l'insulinémie dans certaines affections s'accompagnant d'un diabète ou d'une simple diminution de la tolérance au glucose.

A. Acromégalie :

1) Résultats :

- insulinémie à jeun : l'insulinémie moyenne de 6 acromégales est élevée (173) mais un taux élevé est inconstant :

4 fois sur 5 sujets dont l'acromégalie est évolutive (88), deux fois seulement chez 7 sujets dont la tolérance au glucose est normale (57).

- hyperglycémie provoquée orale :

Chez deux sujets dont la tolérance au glucose est normale la réponse insulinienne est à la limite supérieure de la normale (256).

La réponse insulinienne moyenne de 9 acromégales est trois fois supérieure à celle des sujets normaux bien que leur tolérance au glucose soit diminuée (15).

Parmi 7 acromégales dont la tolérance au glucose est normale la réponse insulinienne est excessive dans trois cas (57).

- test de tolérance au glucose intra-veineux :

Les insulinémies de trois acromégales s'élèvent fortement et restent hautes à la 90° minute alors que les courbes glycémiques sont dans des limites normales (109).

Chez 9 acromégales l'injection intra-veineuse de 500 mg/kg de glucose suivie d'une perfusion de glucose pendant 1 heure a suscité trois types de réponses : trois sujets ont une courbe glycémique normale et une réponse insulinienne immédiate très supérieure à la normale. Trois sujets ont une courbe glycémique normale et une élévation de l'insulinémie moins forte que les précédents mais qui se poursuit plus longtemps. Les trois derniers ont une courbe glycémique de type diabétique, une élévation de l'insulinémie modérée et très lente atteignant son maximum à la fin de l'épreuve (40).

- test au tolbutamide :

La réponse insulinienne moyenne de 7 acromégales est presque trois fois supérieure à celle de sujets normaux alors que la baisse glycémique est moindre (15).

2° Interprétation :

Les résultats indiquent l'existence d'un hyperinsulinisme chez certains acromégales. L'hyperinsulinisme est lié d'une part à la diminution de la tolérance au glucose d'autre part et surtout à l'évolutivité de l'acromégalie : il est présent chez 10 acromégales évolutifs dont trois diabétiques, il est absent chez 7 acromégales non évolutifs dont deux diabétiques (III). La cause de l'hyperinsulinisme ne semble pas être une action directe de l'hormone de croissance sur l'insulinosécrétion : ce mécanisme suggéré par l'importance de la sécrétion d'insuline chez le chien sous l'effet de la S.T.H. malgré une faible élévation de la glycémie (36) n'a pas été retrouvée chez l'homme : la perfusion de deux mg par heure de S.T.H. pendant 5 heures chez 5 sujets normaux ne change ni la glycémie ni l'insulinémie même lorsque les taux plasmatiques de S.T.H. sont durant la perfusion comparables à ceux observés en cas d'acromégalie évolutive (228).

L'hormone de croissance semble plutôt créer une insulinorésistance : chez trois sujets normaux sur 4 l'injection de 10 mg de S.T.H. entraine une réponse insulinique au glucose plus forte qu'avant alors que la tolérance au glucose reste analogue (III). Le mécanisme par lequel la S.T.H. produit une

insulinorésistance est inconnu : les acides gras libres ne paraissent pas responsables puisque leur taux plasmatique n'est pas élevé à jeun chez les acromégales (15).
L'hyperinsulinisme n'est pas constant dans l'acromégalie. Lorsqu'il existe un diabète la sécrétion pancréatique peut même être diminuée (40).
On peut donc proposer, par analogie avec les diabètes expérimentaux induits par les injections de S.T.H., une évolution en deux stades (173) :

- un stade de diabète idiohypophysaire avec hyperinsulinisme pendant lequel l'irradiation hypophysaire permet de normaliser la tolérance au glucose.

- un stade de diabète métahypophysaire avec défaillance pancréatique et dès lors irréversible.

B. Syndrome de CUSHING :

1° Résultats :

- Dans cinq cas lors du test de tolérance au glucose intra-veineux : trois fois la réponse glycémique est de type diabétique et s'accompagne d'un hyperinsulinisme, une fois la réponse glycémique est de type diabétique et la réponse insulinique faible, une fois la tolérance au glucose n'est que légèrement diminuée et la réponse insulinique est normale (118).

- Dans huit cas où la tolérance au glucose est plus ou moins perturbée il existe un hyperinsulinisme lors de l'hyperglycémie provoquée orale chez cinq sujets (110).

2° Interprétation :

Le cortisol s'opposant à l'action de l'insuline, il n'est pas étonnant de constater un hyperinsulinisme dans le syndrome de CUSHING : l'administration quotidienne de 8 mg de dexaméthazone pendant deux jours à 24 sujets normaux entraîne une élévation de la glycémie moyenne à jeun et une réponse modérément diabétique avec hyperinsulinisme lors du test au tolbutamide (167).

Ce qui est moins compréhensible c'est que l'hyperinsulinisme ne soit pas constamment retrouvé. Deux explications ont été proposées :

- l'hyperinsulinisme est liée à l'obésité plus qu'à l'hypercortisolisme les cinq sujets hyperinsuliniques étaient obèses, les trois autres étaient de poids normal (110).

- l'absence d'hyperinsulinisme et à fortiori une réponse pancréatique faible témoigne d'une défaillance pancréatique se révélant à cause de la résistance à l'action de l'insuline (118).

C. Hyperthyroïdie :

1° Résultats :

- Hyperglycémie provoquée orale :

Dans deux cas la réponse insulinienne est à limite supérieure de la normale alors que la tolérance au glucose est normale dans un cas, diminuée dans l'autre (256).

Dans 6 cas sur 7 la réponse insulinienne est dans les limites normales alors que la tolérance au glucose est diminuée (95).

Dans cinq cas sur sept la réponse insulinienne est supérieure à la normale alors que la tolérance au glucose est diminuée (70).

- Test de tolérance au glucose intra-veineux :

Dans 8 cas les réponses insuliniennes sont variables, sans relation avec la diminution de la tolérance au glucose. La courbe insulinémique moyenne s'inscrit dans les limites normales (118).

Dans 6 cas sur 7 le pic insulinémique s'observe dans les délais normaux et est supérieur à la normale tandis que la tolérance au glucose est normale (70).

2° Interprétation :

Les résultats indiquent que la diminution de la tolérance au glucose habituelle dans l'hyperthyroïdie s'accompagne d'un hyperinsulinisme qui témoigne d'une résistance à l'action périphérique de l'insuline. Cependant certains travaux font état de réponses insuliniennes situés dans les limites normales ce qui en présence d'une tolérance au glucose diminuée suggère une réduction de la sécrétion pancréatique associée à l'insulinorésistance. La diminution relative de l'insulinosécrétion peut être liée :

- Soit à une action pancréatique de la thyroxine : celle-ci chez le rat diminue fortement l'insulinosécrétion (141).

- Soit à une augmentation du tonus sympathique chez les hyperthyroïdiens, hypothèse proposée pour expliquer l'augmen-

tation de la réponse insulinienne au glucose observée sous l'effet de la guanéthidine chez ces sujets (254).

D. Phéochromocytome :

Dans un cas l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale de type diabétique s'accompagne d'une sécrétion basse d'insuline. Après exérèse de la tumeur la courbe glycémique se normalise tandis que la sécrétion d'insuline augmente fortement (252). L'interprétation proposée est une diminution de la sécrétion insulinienne par le phéochromocytome en accord avec l'action inhibitrice de l'adrénaline observée chez l'homme (174).

E. Diabète lipoatrophique :

Le dosage de l'insulinémie a mis en évidence un hyperinsulinisme. Présent avant même l'apparition du diabète (202) il devient particulièrement net lorsque celui-ci s'est installé :

- l'insulinémie est élevée à jeun (202, 58).
- la réponse insulinienne est excessive après glucose oral ou intra-veineux (58) et après tolbutamide (202).

L'hyperinsulinisme est le reflet de la résistance à l'insuline endogène, résistance également observée pour l'insuline exogène (98).

La cause de l'inefficacité de l'insuline est discutée :

- l'action antagoniste de la S.T.H. n'est plus retenue car les taux plasmatiques en sont normaux (58, 98).
- l'existence d'un facteur antagoniste retrouvée dans l'urine (134) est une explication possible de même que

- l'absence des récepteurs sensibles à l'insuline dans le tissu adipeux.

D'où la liste de ces mécanismes permettant de comprendre l'hyperinsulinisme d'une part, l'absence de stockage des lipides dans le tissu adipeux et l'hyperlipémie qui en découle d'autre part.

L'hyperlipémie est en liaison étroite avec l'hyperinsulinisme : le contrôle de l'hyperlipémie normalise la tolérance au glucose et diminue l'hyperinsulinisme (58). Celui-ci peut donc être aggravé par la compétition métabolique entre les acides gras libres et le glucose. Ceci explique l'augmentation parallèle de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinisme c'est-à-dire l'aggravation de l'insulinorésistance qui se produit au fur et à mesure que disparaissent les récepteurs du glucose au niveau du tissu adipeux.

A un stade tardif peut s'installer une défaillance pancréatique comme l'indique l'observation d'une réponse insulinémique normale en présence d'une forte hyperglycémie (98).

2. Diabète rénal :

Les relations entre diabète rénal et diabète sucré restent incertaines.

Chez trois sujets (le père et deux jumeaux homozygotes) atteints de diabète rénal l'insulinémie est normale à jeun mais la réponse au glucose est franchement excessive.

Deux points sont à souligner :

- l'élévation insulinémique se fait dans des délais courts.

- l'insulinémie baisse parallèlement à la glycémie (137).

Chez trois autres sujets, la réponse insulinienne est modérément élevée dans deux cas, normale dans le troisième (245).

La cause de l'hyperinsulinisme n'est pas connue. Son existence dans le diabète rénal a une grande importance car le pancréas semble réagir normalement au glucose et l'insuline semble normalement active.

Lorsque le diabète rénal se transforme en diabète sucré il est permis de penser que c'est par défaillance pancréatique. Si un tel mécanisme est affirmé la preuve sera fournie qu'un hyperinsulinisme peut provoquer la déchéance d'un pancréas normal.

IV - CONCLUSIONS

Le dosage de l'insulinémie a permis à BERSON et YALOW de proposer une classification des diabètes en deux groupes (22) :

1° Diabètes à sécrétion basse ou insulinoprives :

L'insulinémie est basse ou normale à jeun mais ne s'élève pas sous l'effet du glucose. Ce groupe comprend :

- les diabètes pancréatiques (pancréatectomie, pancréatites chroniques).
- le diabète juvénile.
- le diabète de l'adulte avec amaigrissement.
- le diabète induit par un jeune prolongé.

2° Diabètes à sécrétion élevée :

L'insulinémie est élevée à jeun et croit fortement sous l'effet du glucose.

Ce groupe comprend :

- le diabète de la maturité avec obésité
- les diabètes hormonaux :
  - acromégalie
  - syndrome de CUSHING
  - hyperthyroïdie
- le diabète lipoatrophique
- le diabète induit par un jeune de courte durée.

RESUME ET CONCLUSIONS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La méthode radioimmunologique créée par BERSON & YALOW par sa spécificité et sa précision a fourni un remarquable moyen d'étude de l'insuline plasmatique.

Les variations de l'insulinémie, qui reflètent les variations de l'insulinosécrétion, sous l'effet de différents stimuli ont permis de mieux comprendre la glycorégulation et ses déviations pathologiques chez l'homme.

1°) Chez le sujet normal :

- Lors des périodes post-prandiales le glucose et les acides aminés alimentaires déclenchent la libération de substances intestinales : glucagon, sécrétine et pancréozymine. Ces médiateurs entrainent une sécrétion d'insuline très précoce qui prévient l'hyperaminoacidémie et l'hyperglycémie qui se produiraient si la concentration sanguine de ces substances était le seul stimulus de l'insulinosécrétion.

- Lors de la grossesse et de différents stress un hyperinsulinisme, dont la cause précise nous échappe, se développe imposant au pancréas un effort accru. Lorsque le pancréas n'est pas capable d'élever suffisamment sa production un diabète apparait. Ainsi s'explique la révélation fréquente d'un diabète dans ces circonstances, diabète qui peut disparaître lorsque cesse la cause de la surproduction exigée du pancréas.

- L'étude de l'insulinémie du nouveau-né a apporté des renseignements importants : l'insuline du nouveau-né est produite par le pancréas de l'enfant. Les nouveaux-nés de mère diabétique ont un hyperinsulinisme. Celui-ci est dû à l'excitation du pancréas par l'hyperglycémie maternelle et semble la cause du poids de naissance élevé de ces enfants.

- L'étude de la sécrétion pancréatique chez l'enfant l'a montrée comparable à celle de l'adulte avec peut-être une phase d'hyperinsulinisme lors de la puberté reflétant les antagonismes hormonaux qui s'exagèrent à cette période de la vie.

- L'étude de l'insulinosécrétion chez les sujets âgés rend vraisemblable une diminution des capacités sécrétoires du pancréas lorsque l'âge avance.

2°) Dans les états hypoglycémiques, le dosage de l'insulinémie a un double intérêt :

- Intérêt diagnostique : le dosage de l'insulinémie à jeun et lors d'épreuves dynamiques codifiées a pris une grande importance dans le diagnostic étiologique des hypoglycémies et particulièrement dans la reconnaissance des adénomes Langerhansiens en montrant une réponse excessive au Tolbutamide et à la Leucine. Ces épreuves n'ont cependant pas une valeur absolue car elles peuvent être négatives en cas d'adénome authentique lorsque celui-ci est en phase de repos secrétoire.

- Intérêt physiopathologique : les hypoglycémies ont pu être classées en deux groupes selon qu'elles sont ou non dûes à une production excessive d'insuline. Les premières comprennent l'adénome Langerhansien, l'hypersensibilité à la leucine, la réponse excessive au glucose, la prise de sulfamides hypoglycémiants et l'on y rattache les hypoglycémies où l'hyperinsulinisme n'est que relatif par sensibilité accrue à l'insuline (insuffisance hypophysaire). Le deuxième groupe comprend des hypoglycémies dont le mécanisme n'est pas toujours précisé mais qui sont sans rapport avec une production excessive d'insuline. Ce sont les hypoglycémies des tumeurs extra pancréatiques, d'origine hépatique, postalcoolique, de l'intolérance héréditaire au fructose et idiopathiques.

3°) Chez les obèses non diabétiques :
L'étude de l'insulinosécrétion chez les obèses a montré l'existence d'un hyperinsulinisme chez certains d'entre eux témoignant d'une inefficacité relative de l'insuline sécrétée.

Les obèses hyperinsuliniques sont-ils les obèses qui deviennent diabétiques ?
Cela parait vraisemblable puisque les obèses diabétiques sont hyperinsuliniques mais rien ne permet à l'heure actuelle d'affirmer avec certitude cette hypothèse.

Quant aux relations causales entre hyperinsulinisme et obésité elles restent discutées :

- L'hyperinsulinisme peut être la cause de l'obésité et dans ce cas certains obèses sont hyperinsuliniques car prédisposés au diabète.

- L'hyperinsulinisme peut être la conséquence de l'obésité et dans ce cas lié à l'élévation du taux des acides gras libres plasmatiques.

4°) Chez les diabétiques :

L'étude de l'insulinosécrétion a confirmé les hypothèses cliniques émises dans le diabète commun :

- Le diabète avec amaigrissement et tendance à la cétose est lié à une incapacité plus ou moins totale du pancréas à répondre aux stimulations. Ce type de diabète justifie donc les qualificatifs d'insulinoprive ou insulinodépendant qui lui sont donnés.

- Le diabète sans amaigrissement s'accompagne au contraire d'un hyperinsulinisme qui associé à l'hyperglycémie témoigne d'une inefficacité de l'insuline secrétée. Dans ces cas l'insuffisance pancréatique n'est que relative : malgré son hyperfonctionnement le pancréas ne peut fournir suffisamment d'insuline pour vaincre la résistance à l'insuline et maintenir la glycémie normale.

Le diabète s'accompagne donc toujours d'un trouble pancréatique mais celui-ci est de degré variable : il s'agit d'un simple retard de la sécrétion pancréatique au stade de diabète latent. Ce retard se majore parallèlement à l'aggravation du diabète. Lorsque le diabète est sévère les capacités de sécrétions pancréatique baissent et aboutissent au stade de diabète cétosique à une carence insulinienne absolue.

Il est vraisemblable que l'évolution du diabète se déroule selon ce schéma : des observations de passage d'un stade à l'autre sont connues tant dans le diabète juvénile que dans le diabète de la maturité. On ne peut cependant affirmer qu'il s'agit d'une évolution habituelle, trop peu de résultats étant actuellement disponibles.

La pathogénie du diabète reste obscure. La mesure de l'insulinémie a montré par l'étude des diabètes dont la cause est une résistance à l'action de l'insuline (acromégalie, syndrome de CUSHING, diabète lipoatrophique) que l'inefficacité de l'insuline par l'hyperinsulinisme qu'elle entraine peut conduire à l'installation d'un diabète. Il en est vraisemblablement de même dans le diabète commun : un hyperinsulinisme avec une tolérance au glucose normale s'observe chez certains obèses et il est probable que le diabète survient chez ces derniers.

L'inefficacité de l'insuline est donc un des facteurs essentiels dans l'apparition du diabète mais de nombreux points ne sont pas résolus :

- Il n'est pas prouvé qu'un stade d'hyperinsulinisme précède habituellement l'installation d'un diabète.

- La cause de l'inefficacité de l'insuline n'est pas connue; ses rapports étroits avec l'élévation du taux des acides gras libres plasmatiques ont conduit à l'élaboration d'une théorie qui propose une viciation première du métabolisme des acides gras libres à l'origine du diabète. Pour séduisante qu'elle soit cette théorie reste une hypothèse.

- L'inefficacité de l'insuline est-elle la cause du diabète ou permet-elle simplement, par l'effort qu'elle impose au pancréas, l'extériorisation d'un trouble pancréatique latent ? L'étude des sujets prédisposés génétiquement au diabète dont la tolérance au glucose est normale a montré que certains ont un hyperinsulinisme. Ces sujets sont probablement ceux qui deviennent diabétiques mais les résultats publiés ne permettent pas de l'affirmer avec certitude. La méthode radioimmunologique n'a pas fourni tous les renseignements que l'on peut en attendre. On peut donc espérer qu'une étude prolongée de ces sujets permettra de percevoir le passage du prédiabète génétiquement défini au diabète et par là de déceler l'anomalie première du diabète.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur Gilbert DREYFUS

VU, le Doyen,

M. le Professeur BROUET

VU, le Recteur,

M. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - ALLISON S.P., PROWSE K., CHAMBERLAIN M.J. -
Failure of insulin response to glucose load during operation and after myocardial infarction.
Lancet 1967, 1, 478.

2 - ALP H., RECANT L. -
Effect of the insulin inhibitor albumin fraction from normal and diabetic subjects on adipose tissue.
Metabolism 1964, 13, 616.

3 - ANTONIADES H.N., BOUGAS J.A., CAMERINI DAVALOS R., PYLE H.M.-
Insulin regulatory mechanism and diabetes mellitus.
Diabetes 1964, 13, 230.

4 - ARQUILLA E.R., STAVITSKY A.B. -
The production and identification of antibodies to insulin and their use in assaying insulin.
Journ. of Clin. Invest. 1956, 35, 458.

5 - ARQUILLA E.R. -
Immunological studies of insulin.
Ciba Found. Coll. Endoc. London, G.E.W. Wolstenholme and M.P. Cameron, edit., 1962, 14, 146.

6 - ASSAN R., ROSSELIN G., DOLAIS J. -
Effets sur la glucagonémie des perfusions et ingestions d'acides aminés.
Journ. ann. diab. Hôtel Dieu. Flammarion édit. Paris 1967, 8, 25.

7 - AZERAD E. -
Biochimie de l'insuline.
Pathologie et Biologie 1965, 13, 1103.

8 - AZERAD E., LUBETZKI J., DUPREY J., FRIEDLER D. -
Résultats du dosage de l'insuline plasmatique dans le diabète et les états apparentés.
Ann. Endoc. Paris 1966, 27, 696.

9 - BAIRD W.W., BORNSTEIN J. -
Assay of insulin like activity in the plasma of normal and diabetic human subjects.
Journ. of Endoc. 1959, 19, 74.

10 - BALL E.G., MERILL M.A. -
A manometric assay of insulin and some results of the application of the method to sera and islet containing tissues.
Endocr. 1961, 69, 596.

11 - BARENGHI G. -
Les hypoglycémies au cours des tumeurs extrapancréatiques.
Journ. ann. diab. Hôtel Dieu Flammarion édit. Paris 1966, 7, 183.

12 - BATCHELOR B.R. -
Insulin like activity.
Diabetes 1967, 16, 418.

13 - BECK L.V., ZAHARTOS D.S., ROBERTS N., Mc NEIL T., KING C., BLANKENBAKER R. -
Insulin assay by combined use of I 131 insulin, anti-insulin serum and insulinase.
Life Sc. 1964, 3, 545.

14 - BECK P., KOUMANS J.H.T., WINTERLING C.A., STEIN M.F., DAUGHADAY W.H., KIPNIS D.M. -
Studies of insulin and growth hormone secretion in human obesity.
Journ. of Lab. Clin. Med. 1964, 64, 654.

15 - BECK P., Don SCHALCH S., PARKER M.L., KIPNIS D.M., DAUGHADAY W.H. -
Correlative studies of growth hormone and insulin plasma concentrations with metabolic abnormalities in acromegaly.
Journ. of Lab. Clin. Med. 1965, 66, 366.

16 - BEIGELMAN P.M. -
Bio assay for insulin activity utilising glucose uptake by adipose tissue.
Metabolism 1960, 9, 580.

17 - BERGER S., Von GARAYA N. -
Insulin response to ingested proteins in diabetes.
Diabetes 1966, 15, 303.

18 - BERSON S.A., YALOW R.S., BAUMAN A., ROTHSCHILD M.A., NEWERLY K. -
Insulin I 131 metabolism in human subjets : demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects.
Journ. of Clin. Invest. 1956, 35, 170.

19 - BERSON S.A., YALOW R.S. -
Recent studies on insulin binding antibodies.
Annals New York Acad. Sci. 1959, 82, 338.

20 - BERSON S.A., YALOW R.S. -
Immunoassay of plasma insulin. Ciba Found. Coll. Endoc. London, G.E.W. Wolstenholme and M.P. Cameron edit. 1962, 14, 182.

21 - BERSON S.A., YALOW R.S., GLICK S.M., ROTH J. -
Immunoassay of protein and peptide hormone.
Metabolism 1964, 13, 1135.

22 - BERSON S.A., YALOW R.S. -
Some current controversies in diabetes research.
Diabetes 1965, 14, 549.

23 - BERSON S.A., YALOW R.S. -
Insulin in blood and insulin antibodies.
Amer. Journ. of Med. 1966, 40.

24 - BLEICHER S.J., O'SULLIVAN J.B., FREINKEL N. -
Carbohydrate metabolism in pregnancy : 5, the interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and postpartum.
New Engl. Journ. of Med. 1964, 271, 866.

25 - BORNSTEIN J. -
A technique for the assay of small quantities of insulin using alloxan diabetic hypophysectomized adrenalectomized rats.
Austr. Journ. of Exper. Biol. and Med. Sc. 1950, 28, 87.

26 - BORNSTEIN J., LAWRENCE R.D. -
Plasma insulin in human diabetes mellitus.
Brit. Med. Journ. 1951, 2, 1541.

27 - BOSHELL B.R., KIRSCHENFELD J.J., SOTERES P.S. -
Extrapancreatic insulin secreting tumor.
New Engl. Journ. of Med. 1964, 270, 338.

28 - BOWER B.D., RAYNER P.H.W., STIMMLER L. -
Leucine sensitive hypoglycemia treated with diazoxide.
Arch. Dis. of Childh. 1967, 42, 410.

29 - BOYNS D.R., JARRETT R.J., KEEN H. -
Intestinal hormones and plasma insulin.
Lancet 1966, 1, 409.

30 - BOYNS D.R., JARRETT R.J., KEEN H. -
Intestinal hormones and plasma insulin : an insulino tropic action of secretine.
Brit. Med. Journ. 1967, 2, 676.

31 - BRIEN T.G., DEVLIN J.G. -
A critical evaluation of methods of insulin immuno-assay.
Ir. Journ. of Med. Sc. 1966, 6, 103.

32 - BUSE M.G., ROBERTS W.J., BUSE J. -
The role of human placenta in the transfer and metabolism of insulin.
Journ. of Clin. Invest. 1962, 41, 29.

33 - CAHILL G.F. Jr., LEBOEUF B., FLINN R.B. -
Studies on rat adipose tissue : 6, effect of épinephrine on glucose metabolism.
Journ. Biol. Chem. 1960, 235, 1246.

34 - CAHILL G.F. Jr., LAURIS V., SOELDNER J.S., SLONE D., STEINKE J. -
Assay of serum insulin and insulin like activity on adipose tissue and muscle in vivo.
Metabolism 1964, 13, 769.

35 - CAMERINI DaVALOS R.A. -
Biochemical and histological aspects of prediabetes
In : Nature and treatment of diabetes. Leibel and Wrenshall, edit. Excerpta Med. Found. New York 1965, 657.

36 - CAMPBELL J., RASTOGI K.S. -
Growth hormone induced diabetes and high levels of serum insulin in dogs.
Diabetes 1966, 15, 30.

37 - CANIVET J., MANTEL O. -
Le coma hypoglycémique des sulfamides antidiabétiques
Journ. ann. diab. Hôtel Dieu. Flammarion édit. Paris 1967, 8, 349.

38 - CAREY R.W., PRETLOW T.G., EZDINLY E.Z., HOLLAND J.F. -
Studies on the mechanism of hypoglycemia in a patient with massive intraperitoneal leiomyosarcoma.
Amer. Journ. of Med. 1966, 40, 458.

39 - CERASI E., LUFT R. -
Plasma insulin response to sustained hyperglycemia induced by glucose infusion in human subjects.
Lancet 1963, 2, 1359.

40 - CERASI E., LUFT R. -
Insulin response to glucose loading in acromegaly.
Lancet 1964, 2, 769.

41 - CERASI E., LUFT R. -
The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus.
Acta Endoc. 1967, 55, 278.

42 - CERASI E., LUFT R. -
Insulin response to glucose infusion in diabetic and non diabetic monozygotic twin pairs.
Acta Endoc. 1967, 55, 330.

43 - CHAMBERLAIN M.J., STIMMLER L. -
The renal handling of insulin.
Journ. Clin. Invest. 1967, 46, 911.

44 - CHLOUVERAKIS C., JARRETT R.J., KEEN H. -
Glucose tolerance, age and circulating insulin.
Lancet 1967, 1, 806.

45 - COCHRANE W.A., PAYNE W.W., SIMPKISS M.J., WOOLF L.J. -
Familial hypoglycemia precipitated by aminoacids.
Journ. of Clin. Invest. 1956, 35, 411.

46 - COLWELL J.A., FUREY W. -
Studies of insulin secretion by insuloma and normal pancreas slices.
27° Ann. Meeting of the Amer. diabetes Ass. Abst.
Diabetes 1967, 16, 505.

47 - CORNBLATH M., ROSENTHAL I.M., REISNER S.H., WYBREGT S.H., CRANE R.K. -
Hereditary fructose intolerance.
New Engl. Journ. of Med. 1963, 269, 1271.

48 - CRISP A.H., ELLIS J., LOWY C. -
Insulin response to a rapid intravenous injection of dextrose in patients with anorexia nervosa and obesity
Postgrad. Med. Journ. 1967, 43, 97.

49 - CROCKFORD P.M., HARBECK R.J., WILLIAMS R.H. -
Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin.
Lancet 1966, 1, 465.

50 - CROCKFORD P.M., PORTE D. Jr., WOOD F.C. Jr., WILLIAMS R.H.-
Effect of glucagon on serum insulin, plasma glucose and free fatty acids in man.
Metabolism 1966, 15, 114.

51 - CUNNINGHAM G.C. Jr. -
Tolbutamide tolerance test in hypoglycemic children.
Amer. Journ. of Dis. Child. 1964, 107, 417.

52 - DAVIDSON J.K., HAIST R.E. -
A new method for recovery of insulin activity from blood serum.
Lancet 1963, 2, 656.

53 - DAVIDSON J.K., HAIST R.E., BEST C.H. -
Studies employing a new method for the recovery of biologically active insulin from acid alcoholic extracts of pancreas and blood serum.
Diabetes 1963, 12, 448.

54 - DEPIEDS R., BOEUF G., CARTOUZOU C. -
Analyse quantitative du complexe soluble insuline sérum antiinsuline par l'électrophorèse en gélose.
Compte rendus des séances de la Société de Biologie 1963, 157, 140.

55 - DEROT M., ASSAN R., RATHERY M., TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G. -
Dosage radio-immunologique de l'insulinémie dans sept cas d'adénomes Langerhansiens. Abstract :
Diabetologia 1965, 1, 78.

56 - DEROT M., ROSSELIN G., RAUTUREAU J., ASSAN R., RATHERY M., TCHOBROUTSKY G. -
L'adénome Langerhansien : étude clinique et biologique.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu. Flammarion édit. Paris 1966, 7.

57 - DEROT M., ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., TCHOBROUTSKY G.
Taux plasmatiques de l'hormone de croissance et de l'insuline chez des acromégales.
Ann. Endoc. Paris 1966, 27, 776.

58 - DEROT M., ROSSELIN G., ASSAN R., TCHOBROUTSKY G. -
Taux plasmatiques de l'insuline et de l'hormone de croissance dans deux cas de diabète lipoatrophique.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1966, 117, 601.

59 - DORF G., TUTIN M., RIQUOIS Y., BOUR H. -
L'hypoglycémie postalcoolique de l'adulte.
Considérations cliniques, biologiques et physio-pathologiques à propos de six observations.
Presse Médicale 1967, 75, 1831.

60 - DRASH A., SCHULTZ R. -
Islet cell adenoma in childhood : report of a case.
Pediatrics 1967, 39, 59.

61 - DUPRE J. -
An intestinal hormone affecting glucose disposal in man.
Lancet 1964, 2, 672.

62 - DUPRE J., ROJAS L., WHITE J.J., UNGER R.H., BECK J.C. -
Effects of secretin on insulin and glucagon in portal and peripheral blood in man.
Lancet 1966, 2, 26.

63 - EHRLICH R.M., BAMBERS G. -
Immunologic assay of insulin in plasma of children.
Diabetes 1964, 13, 177.

64 - ELRICK H., STIMMLER L., HLAD C.J. Jr., ARAI Y. -
Plasma insulin response to oral and intraveno us glucose administration.
Journ. Clin. Endoc. and Metab. 1964, 24, 1076.

65 - ESTRICH D., RAVNIK A., SCHLIERF G., FUKAYAMA G., KINSELL L. -
Effects of co-ingestion of fat and protein upon carbohydrate-induced hyperglycemia.
Diabetes 1967, 16, 232.

66 - FAIRMAN C., MOORHOUSE J.A. -
Diurnal variations in the levels of glucose andrelated substances in healthy and diabetic subjects during starvation.
Clin. Sc. 1967, 32, 111.

67 - FAJANS S.S., KNOPF R.F., FLOYD J.C. Jr., POWER L., CONN J.W.-
The experimental induction in man of sensitivity to leucine hypoglycemia.
Journ. of Clin. Invest. 1963, 42, 216.

68 - FAJANS S.S., CONN J.W. -
Prediabetes, subclinical diabetes and latent diabetes Interpretation, diagnosis and treatment. In : On the nature and treatment of diabetes.
Leibel and Wrenshall edit. Excerpta Med. Found.
New York 1965, 641.

69 - FELBER J.P., MOODY A.J., VILLANUEVA A., VANNOTI A. -
Determination radioimmunologique de l'insuline et de l'A.C.T.H. en clinique.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wis. 1965, 21, 261.

70 - FIELD J.B., BOYLE C., REMER A. -
Studies on carbohydrate tolerance in thyroid diseases.
Clin. Res. 1966, 14, 279.

71 - FLOYD J.C. Jr., FAJANS S.S., KNOPF R.F., CONN J.W. -
Evidence that insulin release is the mechanism for experimentally induced leucine hypoglycemia in man.
Journ. of Clin. Invest. 1963, 42, 1714.

72 - FLOYD J.C. Jr., POWER L., RULL J., FAJANS S.S., CONN W.J. -
Insulin and insulin like activity in tissue extracts and plasma of patients with non pancreatic tumors associated with hypoglycemia.
Clin. Res. 1963, 11, 297.

73 - FLOYD J.C. Jr., FAJANS S.S., KNOPF R.F., CONN J.W. -
Plasma insulin in organis hyperinsulinism : comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose.
Journ. of Clin. Endoc. 1964, 24, 747.

74 - FLOYD J.C. Jr., FAJANS S.S., CONN J.W., KNOPF R.W., RULL J.A. -
Stimulation on insulin secretion by aminoacids.
Journ. of Clin. Invest. 1966, 45, 1479.

75 - FLOYD J.C. Jr., FAJANS S.S., THIFFAULT C., KNOPF R.F., GUNTSCHE E., CONN J.W. -
Subnormal aminoacid induced insulin secretion in diabetes mellitus.
Clin. Res. 1966, 14, 280.

76 - Idem.

77 - FRIEND J.A.R., HALES C.N. -
Spontaneous hypoglycemia and sarcoma : a case report.
Acta Endoc. 1965, 50, 233.

78 - FROESCH E.R., BURGI H., RAMSEIER E.B., BAILLY P., LABHART A. -
Antibody suppressible and non suppressible insulin like activities in human serum and their physiologic signifiance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision - and specificity -
Journ. of Clin. Invest. 1963, 42, 1816.

79 - FROHMAN L.A., EZDINLI E.Z., JAVID R. -
Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion.
Diabetes 1967, 16, 443.

80 - GELLHORN E., FELDMAN J., ALLEN A. -
Assay of insulin on hypophysectomized adrenodemedullated rats.
Endoc. 1941, 29, 137.

81 - GENUTH S., FROHMAN L.A., LEBOVITZ H.E. -
A radioimmunological assay method for insulin using insulin I 125 and gel filtration.
Journ. of Clin. Endoc. 1965, 25, 1043.

82 - GOETZ F.C., MANEY J.W., GREENBERG B.Z. -
An extrapancreatic mechanism for insulin release.
Journ. of Lab. and Clin. Med. 1963, 62, 877.

83 - GOETZ F.C., GREENBERG B.Z., ELL S.J., MEINERT C. -
A simple immunoassay for insulin; application to human and dog plasma.
Journ. of Clin. Endoc. 1963, 23, 1237.

84 - GOETZ F.C. -
Concerning the validity of different methods for the assay of insulin in blood.
In : On the nature and treatment of diabetes.
Leibel and Wrenshall edit. Excerpta Med. Found.
New York 1965, 181.

85 - GORDIS E. -
Detection of insulin binding antibodies and separation of free and antibody bound insulin by rapid chemical procedure.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960, 103, 542.

86 - GRABER A.L., WOOD F.C., WILLIAMS R.H. -
Serum immunoreactive insulin response during prolonged glucose infusion in non diabetic and diabetic humans.
Diabetes 1967, 16, 145.

87 - GRANT D.B. -
Fasting serum insulin levels in childhood.
Arch. Dis. of Child. 1967, 42, 375.

88 - GRODSKY G.M., FORSHAM P.H. -
An immunochemical assay of total extractable insulin in man.
Journ. of Clin. Invest. 1960, 39, 1070.

89 - GRODSKY G.M., KARAM J.H., PAVLATOS F.C., FORSHAM P.H. -
Serum insulin response to glucose in prediabetic subjects.
Lancet 1965, 1, 290.

90 - GROEN J., Van De GELD H., BOLINGER R.E., WILLEBRANDS A.F. -
The antiinsulin effect of epinephrine. Its signifiance for the determination of serum insulin by the rat diaphragm method.
Diabetes 1958, 7, 272.

91 - GUNDERSEN K., LIN B.J. -
Effect of heparine on insulin like activity in rat bioassay : comparison between rat diaphragm and epididymal fat pad assay in normal and untreated diabetic subjects.
Diabetes 1965, 14, 805.

92 - HALES C.N., RANDLE P.J. -
Effect of low carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, non esterified fatty acids and insulin during oral glucose tolerance tests.
Lancet 1963, 1, 790.

93 - HALES C.N., RANDLE P.J. -
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitated.
Biochem. Journ. 1963, 88, 137.

94 - HALES C.N. -
Les techniques de dosage de l'insuline plasmatique par un système à deux anticorps.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu. Flammarion édit. Paris 1964, 5, 109.

95 - HALES C.N., HYAMS D.E. -
Plasma concentrations of glucose, non esterified fatty acids and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis.
Lancet 1964, 2, 69.

96 - HALES C.N., STEIN J., STOWERTS J.M. -
Abnormal control of the metabolism of non esterified fatty acids in obesity. In : Rein et Foie. Maladies de la Nutrition. Vittel 1966, 9, 387.

97 - HALES C.N. -
Plasma levels of glucose, non esterified fatty acids, glycerol and insulin four years before the onset of diabetic ketosis.
Lancet 1967, 2, 389.

98 - HAMWI G.S., KRUGER F.A., EYMONT M.J., SCARPELLY D.G., GWINUP G., BYRON R. -
Lipoatrophic diabetes. Diabetes 1966, 15, 262.

99 - HEDING L. -
Ethanol precipitation as a substitute for the double antibody reaction in a simplified insulin immunoassay.
1° Réunion de l'Association Européenne pour l'étude du Diabète. Montecatini Terme. 21-22 Avril 1965.

100 - HERBERT V., LAU K.S., GOTTLIEB C.W., BLEICHER S.J. -
Coated charcoal immunoassay of insulin.
Journ. of Clin. Endoc. 1965, 25, 1375.

101 - HOET J.J., DE GASPARO M., LAMBERT A.E., THOMAS K. -
L'insulinémie chez la femme enceinte et chez le nouveau-né.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu. Flammarion édit. 1967, 8, 117.

102 - HOLLAND W.M., IRWING G.W., MORGAN C.R. -
Elevated levels of human serum insulin associated with abnormal glucose tolerance.
25th Ann. Meet. Amer. Diab. Assoc. Abstract.
Diabetes 1965, 14, 457.

103 - HUG G., SCHUBERT W.K. -
Serum insulin in type I glycogenosis.
Diabetes 1967, 16, 791.

104 - JACOB A., LAUPER N., FLURY R., LABHART A., FROESCH E.R. -
Pathogenesis of tumor hypoglycemia. 2th Ann. Meet. Europ. Ass. for the study of diabetes. Aarhus Denmark July 6-8, 1966. Abstract : Diabetologia 1966, 2, 202.

105 - JESSUP D.G., NIBERG G.S. -
Insulin bioassay glycogen deposition in a single rat diaphragm. Diabetes 1961, 10, 201.

106 - JOHANSEN K., LUNDBAEK K. -
Plasma insulin in mild juvenile diabetes.
Lancet 1967, 1, 1257.

107 - JORGENSEN K.R., DECKERT T., PEDERSEN L.M., PEDERSEN J. -
Insulin, insulin antibody and glucose in plasma of newborn infants of diabetic women.
Acta Endoc. 1966, 52, 154.

108 - KALKOFF R., SCHALCH E.P., WALKER J.L., BECK P., KIPNIS D.M., DAUGHADAY W.H.
Diabetogenic factors associated with pregnancy.
Trans. Ass. Amer. Phys. 1964, 77, 270.

109 - KARAM J.H., GRODSKY G.M., FORSHAM P.H. -
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno chemical assay.
Diabetes 1963, 12, 197.

110 - KARAM J.H., GRODSKY G.M., FORSHAM P.H. -
The relationship of obesity and growth hormone to serum insulin levels.
Ann. New York Acad. Sc. 1965, 131, 374.

111 - KARAM J.H., GRODSKY G.M., PAVLATOS F.C., FORSHAM P.H. -
Critical factors in excessive insulin response to glucose.
Lancet 1965, 1, 286.

112 - KEEN H. -
Properties of human albumin : a metabolic study of albumin in extracts from normal and diabetic plasma
Diabetes 1963, 12, 406.

113 - KEEN H., JARRETT R.J. -
Possible mode of action of the insulinotropic effect of glucagon. 27th Ann. Meet. Amer. Diab. Assoc.
Abstract : Diabetes 1967, 16, 528.

114 - KELLER P., BANK S., JACKSON W.P.U., MARKS I.N., O'REILLY IG.-
Plasma insulin levels in pancreatic diabetes.
Lancet 1965, 2, 1211.

115 - KETTERER H., EISENTRAUT A.M., UNGER R.H. -
Effect upon insulin secretion of physiologic doses of glucagon administered via the portal vein.
Diabetes 1967, 16, 283.

116 - KIMMEL J.R., POLLOCK H.G. -
Studies of human insulin from non diabetic and diabetic pancreas.
Diabetes 1967, 16, 687.

117 - KIPNIS D.M., STEIN M.F. -
Insulin antagonism : fundamental considerations.
Ciba Found. Coll. Endoc. Cameron and O'Connor Edit. 1964, 15, 156.

118 - KLINK D., ESTRICH D. -
Plasma insulin concentration in Cushing's syndrome and thyrotoxicosis.
Clin. Res. 1964, 12, 354.

119 - KLINK D., ZALME E., KNOWLES HC. Jr. -
Glucose induced hyperglycemia and hyper-insulinemia. Persistance following removal of an islet cell adenoma.
Arch. Inter. Med. 1967, 119, 211.

120 - KREEGER N. -
Tolbutamide induced hypoglycemia. Report of an unusual case.
New Engl. Journ. Med. 1962, 266, 818.

121 - KREISBERG R.A., BOSHELL B.R., DI PLACIDO J., RODDAM R.F. -
Insulin secretion in obesity.
New. Engl. Journ. Med. 1967, 276, 314.

122 - KUZUYA T., SAMOLS E. -
The plasma insulin inhibitor and immunoprecipitation assay.
Metabolism 1964, 13, 493.

123 - LACY P.E., WILLIAMSON J.R. -
Electron microscopic and fluorescent antibody studies of islet cell adenomas.
Anat. Rec. 1960, 136, 227.

124 - LAMBERT A.E., HOET J.J. -
Diurnal pattern of plasma insulin concentration in the human.
Diabetologia 1966, 2, 69.

125 - LAMBERT A.E., HOET J.J., EKKA E. -
Plasma insulin levels during pregnancy in obesity and potential diabetes.
Diabetologia 1966, 2, 261.

126 - LAMBERT A.E., JEANRENAU D.B., RENOLD A.E. -
Enhancement by caffeine of glucagon induced and tolbutamide induced insulin release from isolated foetal pancreatic tissue.
Lancet 1967, 1, 819.

127 - LANGS H., POZEFSKY T., COLKER J., ANDRES R. -
Effect of age on sensitivity to insulin. 17th. Ann. Meet. Gerontological Soc. Minneapolis (1964).
In : Excerpta Medica 1965, 20, 132.

128 - LANGS H.M., FRIEDBERG D. -
Effectiveness of glucose administered orally in overcoming the epinephrine block of insulin secretion.
Clin. Res. 1966, 14, 283.

129 - LAPRESLE C., GRABAR P. -
Mise en évidence d'une impureté antigénique dans les préparations d'insuline et d'anticorps correspondants dans le sérum de diabétiques traités par l'insuline.
Rev. Franc. Et. Clin. et Biol. 1957, 2, 1025.

130 - LEBACQ E., MEERSSEMAN F., LAMBERT R., DE GASPARO M. -
Hypoglycémies accompagnant un cholangiome malin contrôlées par le diazoxide.
Ann. Endoc. Paris 1967, 28, 85.

131 - LEONARDS J.R. -
Insulin like activity of blood : what is it ? - Fed. Proc. 1959, 18, 272.

132 - LEONARDS J.R., LANDAU B.R., BARTSCH G. -
Assay of insulin and insulin like activity with rat epididymal fat pad.
Journ. of Lab. and Clin. Med. 1962, 60, 552.

133 - LINDSCHER W.G., SLONE D. -
The effect of a medium chain fatty acid on serum glucose and insulin in normal and cirrhotic.
Clin. Res. 1966, 14, 350.

134 - LOUIS L.H., CONN J.W., MINICK M.C. -
Lipoatrophic diabetes. Isolation and characterization of insulin antagonist from urine.
Metabolism 1963, 12, 867.

135 - LOVELESS M.H. -
A means of estimating circulating insuline in man.
Quart. Rev. Allergy and Applied Immunol. 1956, 10, 374.

136 - LUNDBAEK K., LYNGSOE J., MADSEN B., YDE H., ORSKOV H. -
The diagnosis of insuloma.
Acta Med. Scand. 1967, 181, 269.

137 - LUYCKS A., LEFEBVRE P. -
Glycosurie rénale et insulinémie. A propos d'une observation familiale.
Ann. Endoc. Paris 1967, 28, 141.

138 - Mc INTYRE N., HOLDWORTH C.D., TURNER D.S. -
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet 1964, 2, 20.

139 - Mc INTYRE N., HOLDWORTH C.D., TURNER D.S., -
Intestinal factors in the control of insulin secretion.
Journ. of Clin. Endoc. and Metab. 1965, 25, 1317.

140 - MAINGAY D., DE RUYTER H.A., TOUBER J.L., CROUGHS R.J.M., SCHOPMAN W., LEQUIN R.M. -
Rapid rise of insulin concentration in the plasma after intravenous administration of sodium tolbutamide.
Lancet 1967, 1, 361.

141 - MALAISSE W.J., MALAISSE LAGAE F., Mc CROW E.F. -
Effect of thyroid function upon insulin secretion.
Diabetes 1967, 16, 643.

142 - MARTIN J.M. -
The state of insulin in human plasma.
Diabetes 1966, 15, 359.

143 - MEADE R.C., KILTGAARD H.M. -
A simplified method for immunoassay of human serum insulin
Journ. Nucl. Med. 1962, 3, 407.

144 - MEADE R.C., KNEUBUHLER H.A., SCHULTE W.J., BARBORIAK J.J. -
Stimulation of insulin secretion by pancreozymin.
Diabetes 1967, 16, 141.

145 - MELANI F., DITSCHUNEIT H., DITSCHUNEIT H.H., PETZOLD R., PFEIFFER E.F. -
Metodo immunologico per la determinazione dell'insulina nel siero per mezzo di insulina I 131 e di anticorpi antiinsulina.
Clin. Terap. 1964, 30, 350.

146 - MELANI F., DITSCHUNEIT H., BARTELT K.M., FRIEDRICH H., PFEIFFER E.F. -
Uber die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut.
Klin. Wochens. 1965, 43, 1000.

147 - MERIMEE T.J., LILLICRAP D.A., RABINOWITZ D. -
Effect of arginine on serum levels of human growth hormone.
Lancet 1965, 2, 668.

148 - MERIMEE T.J., RABINOWITZ D. -
Le profil métabolique après administration d'arginine chez l'homme sain.
Revue de Médecine 1967, 867.

149 - MILNER R.D.G., HALES C.N. -
Effect of intravenous glucose on concentration of insulin in maternal and umbilical cord plasma.
Brit. Med. Journ. 1965, 1, 284.

150 - MIROUZE J., ORSETTI A., DOSSA J., ROBIN M., BERNARD R. -
Les anomalies glucidiques après gastrectomie analysées par dosages insulinémiques au cours d'enregistrements glycémiques continus.
Le Diabète 1967, 115.

151 - MITCHELL M.L., BYRON J., GILBOA Y. -
A rapid immunoassay for insulin by enzyme hydrolysis.
Abstract : Diabetes 1965, 14, 460.

152 - MITCHELL M.L., BYRON J. -
Use of enzyme proteolysis for the immunological measurement of insulin.
Diabetes 1967, 16, 656.

153 - MOLONEY P.J. -
Endogenous and pancreatic insulins.
Ciba Found. Coll. Endoc. G.E. W. WOLSTENHOLME and M.P. CAMERON edit. 1962, 14, 169.

154 - MOODY A.J., FELBER J.P. -
Etude critique de la méthode radioimmunologique de détermination de l'insuline (méthode de Hales et Randle).
Schweiz. Med. Wochens. 1965, 95, 766.

155 - MORGAN C.R., LAZAROW A. -
Immunoassay of insulin using a two antibody system.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 110, 29.

156 - MORGAN C.R., LAZAROW A. -
Immunoassay of insulin : two antibody system.
Plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats.
Diabetes 1963, 12, 115.

157 - MORGAN C.R., SORENSON R.L., LAZAROW A. -
Studies of an inhibitor of the two antibody immunoassay system.
Diabetes 1964, 13, 1.

158 - MORGAN C.R., SORENSON R.L., LAZAROW A. -
Further studies of an inhibitor of the two antibody immunoassay system.
Diabetes 1964, 13, 579.

159 - NELSON J.K., RABINOWITZ D., MERIMEE T.J. -
Effect of epinephrine on insulin release in man induced by secretin.
Nature 1967, 215, 883.

160 - NELSON N.C., BLACKARD W.G., COCCHIARA J.C., LABAT J.A. -
Influence of the vagus nerves on pancreatic insulin secretion.
Diabetes 1967, 16, 852.

161 - NIKKILA E.A., MIETTINEN T.A., VESENNE M.R., PELKONEN R. -
Plasma insulin in coronary heart disease. Response to oral and intravenous glucose and to tolbutamide.
Lancet 1967, 2, 508.

162 - O'BRIEN D., SHAPCOTT D., ROY C.C. -
Further studies on an abnormal insulin in diabetes mellitus.
Diabetes 1967, 16, 572.

163 - OLEESKY S., BAILEY I., SAMOLS E., BILKUS D. -
A fibrosarcoma with hypoglycemia and a high serum insulin level.
Lancet 1962, 2, 378.

164 - PARKER M.L., PILDES R.S., CHAO K.L., CORNBLATH M., KIPNIS D.M. -
Juvenil diabetes mellitus; a deficiency in insulin.
Diabetes 1968, 17, 27.

165 - PAVLATOS F.C., KARAM J.H., GRODSKY G.M., FORSHAM P.H. -
Serum insulin levels in acromegaly as a measure of clinical activity.
Clin. Res. 1964, 12, 93.

166 - PERLEY M.M., KIPNIS D.M. -
Differential plasma insulin responses to oral and infused glucose in normal weight and obese non diabetic subjects.
Journ. Lab. and Clin. Med. 1965, 66, 1009.

167 - PERLEY M.M., KIPNIS D.M. -
Effect of glucocorticoids on plasma insulin.
New Engl. Journ. of Med. 1966, 274, 1237.

168 - PERLEY M.M., KIPNIS D.M. -
Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and non diabetic subjects.
Diabetes 1966, 15, 867.

169 - PETERS N., DICK A.P., HALES C.N., ORRELL D.H., SARNER M. -
Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes mellitus and chronic pancreatitis.
Gut. 1966, 7, 277.

170 - PETERS N., HALES C.N. -
Plasma insulin concentrations after myocardial infarction.
Lancet 1965, 1, 1144.

171 - PFEIFFER E.F., MELANI F., DITSCHUNEIT H., SCHOFFLING K. -
Radioimmunologische Bestimmung des Insulins.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissens. 1965, 21, 276.

172 - PFEIFFER E.F., TELIB M., AMMON J., MELANI F., DITSCHUNEIT H. -
Direkte Stimulierung der Insulin Sekretion in vitro durch Sekretin.
Deutsche Med. Wochens. 1965, 90, 1663.

173 - PFEIFFER E.F. -
Recognized diabetogenic hormones and diabetes in man.
In : On the nature and treatment of diabetes.
Leibel and Wrenshall edit. Excerpta Med. Found. 1965, 368.

174 - PORTE D. Jr., GRABER A.L., KUZUYA T., WILLIAMS R.H. -
The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man.
Journ. of Clin. Invest. 1966, 45, 228.

175 - RAFAELSEN O.J., LAURIS V., RENOLD A.E. -
Localized intraperitoneal action of insulin on rat diaphragm and epididymal adipose tissue in vivo.
Diabetes 1965, 14, 19.

176 - RANDLE P.J., GARLAND P.B., HALES C.N., NEWSHOLME E.A. -
Glucose-fatty acids cycle in diabetes.
Ciba Found. Coll. Endoc. Cameron M.P. and O'Connor M. edit. 1964, 15, 192.

177 - RASIO E.A., HAMPERS C.L., SOELDNER J.S., CAHILL G.F.Jr. -
Diffusion of glucose insulin, insulin and Evans blue protein into thoracic duct lymph of man.
Journ. of Clin. Invest. 1967, 46, 903.

178 - RENOLD A.E., MARTIN D.B., DAGENAIS Y.M., STEINKE J., NICKERSON R.J., SHEPS M.C. -
Measurement of small quantities of insulin like activity using rat adipose tissue.
A proposed procedure.
Journ. of Clin. Invest. 1960, 39, 1487.

179 - RENOLD A.E., SOELDNER J.S., STEINKE J. -
Immunological studies with homologous and heterologous pancreatic insulins in the cow.
Ciba Found. Coll. Endoc. Cameron M.P. and O'Connor edit. 1964, 15, 122.

180 - RICKETTS H.T., CHERRY R.A., KIRSTENS L. -
Biochemical studies of prediabetes.
Diabetes 1966, 15, 880.

181 - ROSENTHAL I.M., METZ R., PIRANI C. -
Congenital leucine sensitive hypoglycemia.
Amer. Journ. Dis. Child. 1964, 107, 343.

182 - ROSS H., JOHNSTON I.D.A., WELBORN T.A., WRIGHT A.D. -
Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone and hydrocortisone.
Lancet 1966, 2, 563.

183 - ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., ASSAN R., DROUET J., DEROT M. -
La méthode radio-immunologique de dosage de l'insulinémie.
Med. et Hygiène 1965, 23, 63.

184 - ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., ASSAN R., DOLAIS J., DEROT M. -
Taux plasmatiques de l'insulinémie chez des diabétiques.
Ann. Endoc. Paris 1966, 27, 751.

185 - ROSSELIN G. -
Insulinémie et diabète.
Path. et Biol. 1966, 14, 598.

186 - ROSSELIN G., ASSAN R., YALOW R.S., BERSON S.A. -
Separation of antibody bound and unbound peptide hormones labelled with iodine 131 by talcum powder and precipitated silica.
Nature 1966, 212, 355.

187 - ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DOLAIS J., TCHOBROUTSKY G. -
Insuline, glucagon et hormone somatotrope plasmatiques dans cinq cas de tumeurs extrapancréatiques hypoglycémiantes; revue de la littérature.
Presse Médicale 1967, 75, 1045.

188 - ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P. -
L'épreuve à l'arginine dans l'exploration fonctionnelle endocrinienne.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu.
Flammarion édit. 1967, 8, 401.

189 - ROTH D.A., MEADE R.C. -
Hyperinsulinism, hypoglycemia in the post-gastrectomy patients.
Diabetes 1965, 14, 526.

190 - RUDNICK P.A., TAYLOR K.W. -
Effect of prolonged carbohydrate restriction on serum insulin levels in mild diabetes.
Brit. Med. Journ. 1965, 1, 1225.

191 - RUEDI B., FELBER J.P., EISOLD A., VANNOTTI A. -
Insuline et activité insulino semblable.
Schweiz. Med. Wochens. 1963, 93, 1001.

192 - RUITTON M., ORGIAZZI J., BERTRAND J., FRANCOIS R. -
Méthodes de dosage de l'insuline.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1967, 43, 2005.

193 - RULL J.A., LENNHOFF M. -
Prolonged and recurrent Tolozamide induced hypoglycemia.
Diabetes 1967, 16, 352.

194 - RYAN W.G., NIBBE A.F., SCHWARTZ T.B. -
Betacytotrophic effects of glucose, glucagon and tolbutamide in man.
Lancet 1967, 1, 1255.

195 - SAMAAN N., FRASER R., DEMPSTER W.J. -
The typical and atypical forms of serum insulin.
Diabetes 1963, 12, 339.

196 - SAMAAN N., LAL F., FRASER R., WELBOURN R.B. -
Insulin assays in two cases of spontaneous hypoglycemia due to retroperitoneal mesothelioma.
Brit. Med. Journ. 1965, 2, 195.

197 - SAMOLS E., RYDER J.A. -
Studies on tissue uptake of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin.
Journ. of Clin. Invest. 1961, 40, 2092.

198 - SAMOLS E., MARKS V. -
Insulin assay in insulinomas.
Brit. Med. Journ. 1963, 1, 507.

199 - SAMOLS E. -
Hypoglycemia in neoplasia.
Post graduate Med. Journ. 1963, 39, 634.

200 - SAMOLS E., DORMANDY T.L. -
Insulin response to fructose and galactose.
Lancet 1963, 1, 478.

201 - SAMOLS E., BILKUS D. -
A comparison of insulin immunoassays.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 115, 79.

202 - SAMOLS E. -
Immunochemical aspects of insulin.
In : On the nature and treatment of diabetes.
Leibel and Wrenshall edit. 1965, 227.

203 - SAMOLS E., MARRI G., MARKS V. -
Promotion of insulin secretion by glucagon.
Lancet 1965, 2, 415.

204 - SAMOLS E., MARKS V. -
Interpretation of the intravenous glucose test.
Lancet 1965, 1, 462.

205 - SAMOLS E., TYEER J., MEGYESI C., MARKS V. -
Immunochemical glucagon in human pancreas, gut and plasma.
Lancet 1966, 2, 727.

206 - SAMOLS E., MARRI G., MARKS V. -
Interrelationship of glucagon, insulin and glucose.
Diabetes 1966, 15, 855.

207 - SAMOLS E., MARKS V. -
Nouvelles conceptions sur la signification fonctionnelle du glucagon (pancréatique et extrapancréatique).
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu. Flammarion édit. 1967, 8, 43.

208 - SCHALCH D.S., KIPNIS D.M. -
The impairment of carbohydrate tolerance by elevated plasma free fatty acids.
Journ. of Clin. Invest. 1964, 43, 1283.

209 - SCHALCH D.S. -
The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man.
Journ. of Lab. and Clin. Med. 1967, 69, 256.

210 - SCHOTLAND M.G., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M. -
The tolbutamide tolerance test in the evaluation of childhood hypoglycemia.
Pediatrics 1967, 39, 839.

211 - SELTZER H.S., FAJANS S.S., CONN J.W. -
Spontaneous hypoglycemia as an early manifestation of diabetes mellitus.
Diabetes 1956, 5, 437.

212 - SELTZER H.S. -
Quantitative effects of glucose, sulfonylureas, salicylate and indol 3 acetic acid on the secretion of insulin activity into pancreatic venous blood.
Journ. of Clin. Invest. 1962, 41, 289.

213 - SELTZER H.S., ALLEN E.W. -
Evidence that the primary lesion in diabetes mellitus is biochemical inertia of the beta cell.
Journ. of Lab. and Clin. Med. 1963, 62, 1014.

214 - SHAMBAUGH G.E., BEISEL W.R. -
Insulin response during tularemia in man.
Diabetes 1967, 16, 369.

215 - SHAW W.N., SHUEY E.W. -
The presence of two forms of insulin.
Biochemistry 1963, 2, 286.

216 - SHELDON J., TAYLOR K.W., ANDERSON J. -
The effect of long term aceto-hexamide treatment on pancreatic islet cell function in maturity onset diabetes.
Metab. 1966, 15, 874.

217 - SHIMA K., PRICE S., FOX P.P. -
Serum insulin concentration and birth weight in human infants.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 121, 55.

218 - SIMPSON R.G., BENEDETTI A., KARAM J.H., GRODSKY G.M. -
Early stimulatory effect of glucose and glucagon on serum insulin levels in man.
Clin. Res. 1966, 14, 288.

219 - SKOM J.H., TALMAGE D.W. -
Non precipitating insulin antibodies.
Journ. of Clin. Invest. 1958, 37, 783.

220 - SLONE D., SOELDNER J.S., STEINKE J., CRIGLER J.F. -
Serum insulin measurements in children with idiopathic spontaneous hypoglycemia and in normal infants, children and adults.
New Engl. Journ. of Med. 1966, 274, 820.

221 - SOELDNER J.S., STEINKE J. -
Hypoglycemia in tolbutamide treated diabetes; report of two cases with measurement of serum insulin.
Journ. Amer. Med. Ass. 1965, 193, 398.

222 - SOELDNER J.S., SLONE D. -
Critical variables in the radioimmunoassay of serum insulin using the double antibody technic.
Diabetes 1965, 14, 771.

223 - SONKSEN P.H., ELLIS J.P., LOWY C., RUTHERFORD A., NABARRO J.D.N. -
Plasma insulin : a correlation between bioassay and immunoassay.
Brit. Med. Journ. 1965, 2, 209.

224 - SPELLACY W.N., GOETZ F.C. -
Plasma insulin in normal late pregnancy.
New Engl. Journ. of Med. 1963, 268, 988.

225 - SPELLACY W.N., GOETZ F.C., GREENBERG B.Z., ELLS J. -
The human placental gradient for plasma insulin and blood glucose.
Amer. Journ. Obstet. and Gynec. 1964-90, 753.

226 - SPELLACY W.N., GOETZ F.C., GREENBERG B.Z., ELLS J. -
Plasma insulin in normal mid pregnancy.
Amer. Journ. Obstet. and Gynec. 1965, 92, 11.

227 - SPELLACY W.N., GOETZ F.C., GREENBERG B.Z., ELLS J. -
Plasma insulin in normal early pregnancy.
Obstet. and Gynec. 1965, 25, 862.

228 - STEIN M., KIPNIS D.M., DAUGHADAY W.H. -
The effect of human growth hormone on plasma insulin dynamics in man.
Journ. of Lab. and Clin. Med. 1962, 60, 1022.

229 - STEINBERG T., ORTMAN P., POUCHER R., COCHRANE B., GWINUP G. -
The effect of D ribose infusion on serum immunoreactive insulin and glucose concentration.
Metab. 1967, 16, 40.

230 - STEINKE J., SIREK A., LAURIS V., LUKENS F.D.W., RENOLD A.E., GRINBERG M., HANUS Y. -
Measurement of small quantities of insulin like activity with rat adipose tissue. III Persistance of serum insulin like activity after pancreatectomy.
Journ. of Clin. Invest. 1962, 41, 1699.

231 - STIMMLER L. -
Serum insulin reponse to glucose in prediabetic subjects.
Lancet 1965, 1, 559.

232 - SUBAUSTE C., CALDERON R., LLERENA L.A., CARRION E. -
Insulin and insulin like activity in tumor tissue and plasma of a patient with a fibrosarcoma associated with hypoglycemia.
Metabol. 1965, 14, 881.

233 - SUM P.T., PRESHAW R.M. -
Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man.
Lancet 1967, 2, 340.

234 - SUSSMAN K.E., STIMMLER L., BIRENBOIM H. -
Plasma insulin levels during reactive hypoglycemia.
Diabetes 1966, 15, 1.

235 - SWAN D.S., DAVIDSON P., ALBRINK M.J. -
Effect of simple and complexe carbohydrates on plasma non esterified fatty acids, plasma sugar and plasma insulin during oral carbohydrate tolerance tests.
Lancet 1966, 1, 60.

236 - SWERDLOFF R.S., POZEFSKY T., TOBIN J.D., ANDRES R. -
Influence of age on the intravenous tolbutamide response test.
Diabetes 1967, 16, 161.

237 - TAYLOR K.W., SHELDON J. -
The nature of insulin derived from islet cell adenoma of the pancreas.
Journ. Endoc. 1964, 29, 99.

238 - TURTLE J.R., LITTLETON G.K., KIPNIS D.M. -
Stimulation of insulin secretion by theophyline.
Nature 1967, 213, 727.

239 - UNGER R.H., EISENTRAUT A.M., MADISON L.L. -
The effects of total starvation upon the levels of circulating glucagon and insulin in man.
Journ. of Clin. Invest. 1963, 42, 1031.

240 - UNGER R.H., KETTERER H., EISENTRAUT A.M. -
Distribution of immunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues.
Metab. 1966, 15, 865.

241 - UNGER R.H., KETTERER H., EISENTRAUT A.M., DUPRE J. -
Effect of secretin on insulin secretion.
Lancet 1966, 2, 24.

242 - UNGER R.H., KETTERER H., DUPRE J., EISENTRAUT A.M. -
The effects of secretin pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs.
Journ. of Clin. Invest. 1967, 46, 630.

243 - UNGER R.H., EISENTRAUT A.M. -
Etudes récentes sur la physiologie du glucagon.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu.
Flammarion édit. 1967, 8, 7.

244 - VAGUE P., DEPIEDS R., BOEUF G., LEROY C., PERRIMOND D., CODACCIONI J.L., VAGUE J. -
Appréciation de l'efficacité de l'insuline chez les obèses par la réponse insulinémique et glycémique à la tolbutamide intraveineuse.
Ann. Endoc. Paris 1966, 27, 820.

245 - VAGUE P. -
L'insulinémie dans le diabète et les obésités.
Thèse Marseille 1966.

246 - VALLANCE OWEN J., HURLOCK B. -
Estimation of plasma insulin by the rat diaphragm method.
Lancet 1954, 1, 68.

247 - VALLANCE OWEN J., LILEY A.R. -
Insulin antagonists associated with plasma albumin.
Lancet 1961, 1, 804.

248 - VALLANCE OWEN J. -
Synalbumin insulin antagonism and diabetes.
Ciba Found. Coll. Endoc. Cameron and O'Connor edit.
1964, 15, 217.

249 - VOLPE R., EVANS J., CLARKE D.W., FORBATH N., EHRLICH R. -
Evidence favouring the sarcomatous origin of an
insulin like substance in a case of fibrosarcoma
with hypoglycemia.
Amer. Journ. of Med. 1965, 38, 540.

250 - WARDLAW A.C., MOLONEY J.P. -
The assay of insulin with antiinsulin and mouse
diaphragm.
Canad. Journ. of Biochem. 1961, 39, 695.

251 - WELBORN T.A., RUBENSTEIN A.H., HASLAM R., FRASER R. -
Normal insulin response to glucose.
Lancet 1966, 1, 280.

252 - WILBER J.F., TURTLE J.R., CRANE N.A. -
Inhibition of insulin secretion by a phaechromocytoma.
Lancet 1966, 2, 733.

253 - WILLEBRANDS A.F., VAN DE GELD H., GROEN J. -
Determination of serum insulin using the isolated
rat diaphragm.
The effect of serum dilutions.
Diabetes 1958, 7, 119.

254 - WOEBER K.A., ARKY R., BRAVERMAN L.E. -
Reversal by guanethidine of the abnormal oral glucose
tolerance in thyrotoxicosis.
Clin. Res. 1966, 14, 356.

255 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Assay of plasma insulin in human subjects by immuno-
logical methods.
Nature 1959, 184, 1648.

256 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
Journ. of Clin. Invest. 1960, 39, 1157.

257 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Plasma insulin in man.
Amer. Journ. of Med. 1960, 29, 1.

258 - YALOW R.S., BLACK H., VILLAZON M., BERSON S.A. -
Comparison of plasma insulin levels following administration of tolbutamide and glucose.
Diabetes 1960, 9, 356.

259 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Plasma insulin concentrations in non diabetic and early diabetic subjects. Determination by a new sensitive immunoassay technic.
Diabetes 1960, 9, 254.

260 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Immunologic specificity of human insulin : application to immunoassay of insulin.
Journ. of Clin. Invest. 1961, 40, 2190.

261 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Immunoassay of plasma insulin. Methods of Biochemical analysis. Vol. XII, 69.

262 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Immunoassay of plasma insulin in man.
Diabetes 1961, 10, 339.

263 - YALOW R.S., BERSON S.A. -
Dynamics of insulin secretion in hypoglycemia.
Diabetes 1965, 14, 341.

264 - YALOW R.S., GLICK S.M., ROTH J., BERSON S.A. -
Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes.
Ann. New York Acad. Sci. 1965, 131, 357.

T A B L E   D E S   M A T I E R E S

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : METHODES DE DOSAGE DE L'INSULINEMIE 4

1° Méthodes biologiques 4

2° Méthodes immunologiques 6

CHAPITRE II : SPECIFICITE ET VALEUR DE LA METHODE RADIOIMMUNOLOGIQUE 16

1° Spécificité de la méthode radioimmunologique 17

2° Méthode radioimmunologique et insuline circulante 20

3° Signification biologique de l'insuline dosée par la méthode radioimmunologique 23

CHAPITRE III : L'INSULINEMIE CHEZ LE SUJET NORMAL 26

1° L'insulinémie à jeun 26

2° L'insulinémie lors d'épreuves dynamiques 31

3° Sécrétion pancréatique en période post-prandiale 38

4° Facteurs influençant la sécrétion pancréatique 47

- Sexe 47
- Age 47
- Grossesse 52
- Régime alimentaire 54
- Stress 55

Pages

CHAPITRE IV : L'INSULINEMIE DANS LES HYPOGLYCEMIES 57

1° Hypoglycémies par sécrétion excessive d'insuline 57

- Adénome des cellules des ilots de Langerhans 57
- Hypersensibilité à la leucine 66
- Réponse excessive au glucose 67
- Sulfamides hypoglycémiants 69
- Hypersensibilité à l'insuline 70

2° Hypoglycémies sans sécrétion excessive d'insuline 70

- Tumeurs extrapancréatiques 70
- Origine hépatique 75
- Postalcoolique 75
- Intolérance héréditaire au fructose 75
- Idiopathique. 75

CHAPITRE V : L'INSULINEMIE DANS LES OBESITES SANS DIABETE 76

1° Résultats 76

2° Interprétation 78

CHAPITRE VI : L'INSULINEMIE DANS LE DIABETE 81

1° Diabète avec amaigrissement 81

2° Diabète sans amaigrissement 84

3° Diabètes particuliers 94

- Acromégalie 94
- Syndrome de Cushing 97
- Hyperthyroïdie 98
- Phéochromocytome 100

Pages

- Diabète lipoatrophique 100
- Diabète rénal 101

4° Conclusion : classification des diabètes 102

RESUME ET CONCLUSIONS 104

BIBLIOGRAPHIE 110

-:-:-:-:-

-:-:-:-:-